

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 169

RECHERCHES
sur le passage de l'Arsenic
DANS LE
LAIT HUMAIN
après Arsénothérapie

THÈSE
POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
SECTION DE PHARMACIE
présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie
Le 20 Avril 1932

PAR

Pierre DARNIAT

Né à Lyon, le 6 juillet 1907

Pharmacien

Ex-interne en pharmacie des Hôpitaux de Lyon

Licencié ès-Sciences

Diplômé de Microbiologie.



IMPRIMERIE GÉNÉRALE LYONNAISE
32, Cours Gambetta, Lyon

—
1932

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 169

RECHERCHES
sur le passage de l'Arsenic
DANS LE
LAIT HUMAIN
après Arsénothérapie

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 20 Avril 1932

PAR

Pierre DARNIAT

Né à Lyon, le 6 juillet 1907

Pharmacien

Ex-interne en pharmacie des Hôpitaux de Lyon

Licencié ès-Sciences

Diplômé de Microbiologie.



IMPRIMERIE GÉNÉRALE LYONNAISE

32, Cours Gambetta, Lyon

—
1932

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. ROLLET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. PIC.
Cliniques chirurgicales		PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements		TIXIER
Clinique ophtalmologique		BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		VORON
Clinique neurologique et psychiatrique		ROLLET
Clinique des maladies des enfants		NICOLAS
Clinique des maladies des femmes		LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie		MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires		VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie		COLLET
Clinique et prophylaxie de la tuberculose		GAYET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie		NOVE-JOSSERAND
Chimie biologique et médicale		COURMONT
Chimie organique et Toxicologie		CLUZET
Matière médicale et Botanique		FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		MOREL
Anatomie		MANCEAU
Histologie		GUIART
Physiologie		LARTAJET
Pathologie externe		POLICARD
Pathologie interne		DOYON
Pathologie et Thérapeutiques générales		LERICHE
Anatomie pathologique		FROMENT
Chirurgie opératoire		CADE
Médecine expérimentale et bactériologie		FAVRE
Médecine légale		PATEL
Hygiène		ARLOING (F.)
Thérapeutique		Etienne MARTIN
Pharmacie et Pharmacologie		ROCHAIX
Hydrologie, thérapeutique et Climatologie		SAVY
		LEULIER
		PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN.
Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale	THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NOGIER
Stomatologie	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	DUFOUR	GATE	EPARVIER
RHENTER	DEVIC	BERNHEIM	GUILLEMINET
MAZEL	GABRIELLE	DECHAUME	MORENAS
SANTY	MARTIN (Joseph)	POLLOSSON	REBATTU (Ch.)
CHALIER (André)	ROCHET (Ph.)	CHAMBON	REVOL (Ch.)
CHALIER (Joseph)	WERTHEIMER	CIBERT	ENSELME (Ch.)
DUMAS			SÉDALLIAN (Ch.)

M. BAYLE, Secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. LEULIER, PRÉSIDENT — M. MOREL, ASSESSEUR

MM. TRILLAT et GATÉ, AGRÉGÉS

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MA TANTE

A MA GRAND'MÈRE

A MES PARENTS ET A MON ONCLE

Je leur dédie ce travail en gage de
ma profonde affection et de ma vive
reconnaissance.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEULIER

*Professeur de Pharmacie
Chevalier de la Légion d'honneur*

A MES JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL

*Professeur de Chimie organique et Toxicologie
Chevalier de la Légion d'honneur*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TRILLAT

Accoucheur des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GATÉ

Médecin des Hôpitaux

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
ET DES HÔPITAUX DE LYON

A MES CAMARADES D'INTERNAT

A MES AMIS

AVANT - PROPOS

Avant de commencer ce travail il nous est particulièrement agréable d'exprimer notre reconnaissance aux Maîtres de cette Faculté qui nous ont formé au cours de nos études.

Vous remercions tout d'abord M. le Professeur Leulier qui nous donna le sujet de cette thèse. Il nous a toujours reçu avec la plus grande bonté et il nous donne aujourd'hui une nouvelle marque de bienveillance en acceptant de présider notre jury de thèse. Vous lui en exprimons ici toute notre reconnaissance.

Nos remerciements vont ensuite à M. le Professeur Agrégé Gaté qui a bien voulu s'intéresser à notre travail et nous a donné maintes preuves de son inaltérable amabilité. Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude.

Nous voulons remercier tout particulièrement M. le Professeur Agrégé Trillat de la grande bienveillance qu'il n'a cessé d'avoir pour nous. Il nous a ouvert très aimablement son service de la Maternité à l'Hôpital de la Charité, et nous a permis, en nous fournissant les

sujets d'étude, d'achever ce travail. Nous sommes très sensible à la marque d'estime qu'il a bien voulu nous donner en acceptant de faire partie de notre jury de thèse. Nous le prions de trouver ici le témoignage de notre sincère et respectueuse reconnaissance.

M. le Professeur Morel nous a fait le grand honneur d'être de nos juges aujourd'hui. Nous lui en exprimons ici notre vive gratitude.

MM. les Professeurs Agrégés Rhenter et Eparvier ont bien voulu mettre à notre disposition des nourrices traitées à l'acétylarsan. Nous les en remercions très vivement.

A tous ceux enfin qui nous ont aidé de leurs conseils et de leurs encouragements nous adressons nos très sincères remerciements.

INTRODUCTION

Après de nombreux essais sur les arylarsénoïques substitués, Ehrlich a obtenu le para-dioxy-méta-diamino-arsénobenzol dont le dichlorhydrate est le « salvarsan » ou « 606 ».



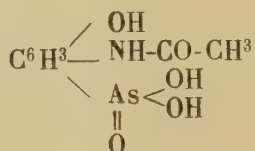
Ce corps très actif était malheureusement peu stable à cause de la fonction phénolique libre en para. C'est pourquoi Ehrlich a préparé le dioxy-diamido-arsénobenzène-méthylène-sulfoxyrate de soude, ou « néosalvarsan » ou « 914 » plus stable, soluble dans l'eau, directement injectable dans les veines.



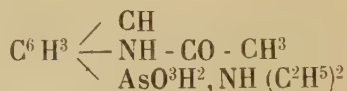
(36, 29, 21). Nous ferons remarquer que le novarsénobenzol, qui doit contenir théoriquement 32,16 % d'arsenic, n'en compte pratiquement jamais une teneur aussi élevée. Les produits commerciaux titrent 20 % environ. Ils doivent légalement contenir au moins 19 % d'arsenic (17). Ils s'administrent à des doses hebdomadaires variant de 0 gr. 15 à 0 gr. 75.

Fourneau, reprenant l'étude des dérivés de l'atoxyl, a obtenu un certain nombre de médicaments actifs parmi lesquels le plus remarquable est le « 190 » ou « stovarsol », qui s'est montré très actif sur la syphilis humaine, même pris par voie buccale (18, 25).

C'est l'acide méta-acétyl-amino-párooxyphénylarsinique :



L'« acétylarsan » est un sel de diéthylamine et de stovarsol.



Il donne des solutions aqueuses neutres et stables. On utilise ordinairement des solutions à 23,6 % renfermant 0 gr. 05 d'arsenic par cmc.

Il s'administre par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse. Il renferme 20 % d'arsenic environ et se donne à des doses hebdomadaires de 0 gr. 50 à 1 gr.

CHAPITRE PREMIER

L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS PAR LE LAIT

On sait depuis longtemps que de nombreuses substances absorbées par les femelles d'animaux ou les nourrices passent dans leur lait. Les caractères organoleptiques du lait sécrété sont en effet souvent modifiés par certaines plantes ou produits chimiques ingérés par les nourrices. On admet généralement que le lait des animaux qui ont mangé de la garance est coloré en rouge ; en jaune chez ceux qui ont ingéré de la rhubarbe, du safran, en bleu s'il s'agit de l'indigo (9, 23).

Mais il faut donner beaucoup de ces substances pour n'obtenir qu'une modification très peu marquée de la couleur (37).

De même le fenouil, l'anis, l'ail, l'oignon, le copahu donnent au lait leur odeur caractéristique ; l'ail, le panais, le trèfle, les labiées, l'anis, en modifient la saveur.

L'ingestion de poisson donne à la sécrétion lactée un goût d'huile de baleine ; l'absinthe, le marron

d'Inde, l'artichaut, les pousses de sureau, les fleurs de genêt lui communiquent un goût amer et désagréable (Morat et Doyon).

Il s'agit là d'une évaluation purement organoleptique. Mais des recherches chimiques précises ont permis de montrer que de très nombreuses substances minérales ou organiques passent dans le lait.

Pour Th. Dolan (11), le carbonate d'ammoniaque, l'antimoine, le bismuth, les bromures passent dans le lait, mais en proportions très faibles. L'iode s'y retrouve sous forme minérale et organique combinée avec les substances grasses ou protéiques du lait. Le sulfate de soude, l'oxyde de zinc, le salol, l'antipyrine, ne passent qu'en quantités très faibles et seulement si la mère en a ingéré de fortes doses. Il en est de même, d'après les expériences de Nicloux, pour l'alcool. On explique le passage de l'éther et du chloroforme par l'affinité élective de ces substances pour les matières grasses. On a vu l'huile de ricin donnée à des nourrices avoir une action purgative sur les enfants qu'elles allaitaient. La thyroïdine ingérée s'élimine aussi, puisqu'on a observé des accidents de thyroïdisme chez les nourrissons dont les mères étaient traitées pour une goitre exophtalmique (Morat et Doyon).

Pour Dolan, Dorencourt et Calugareaunu-Naudris, le fer passe dans le lait en quantités assez considérables après ingestion de lactate citrate ou tartrate de fer. Elvehjem, Herrin et Hart, administrant à une vache du sulfate de fer, ne constatent pas d'augmentation du fer dans la sécrétion lactée. Henriques et Roche,

reprenant cette étude, concluent qu'il est impossible d'augmenter la teneur en fer du lait par injection ou ingestion de sel de fer (39).

De nombreux expérimentateurs ont recherché le passage du mercure dans le lait. C'est que, comme pour l'arsenic, la question a une double importance :

1° les sels de mercure toxiques peuvent-ils empoisonner le nourrisson lorsque la mère syphilitique est traitée par les sels mercuriels ?

2° le nourrisson peut-il profiter du traitement anti-syphilitique que suit la mère, en absorbant par le lait une dose suffisante du médicament ?

Les premières recherches furent négatives. Puis Sigalas et Dupouy, en faisant varier les modes d'absorption : sublimé, sirop de Gibert, frictions mercurielles, ont retrouvé le mercure dans le lait en quantités faibles, et avec un retard dans l'élimination variant avec les modes d'administration.

Nous verrons dans les chapitres suivants que le passage de l'arsenic dans le lait semble bien suivre les mêmes lois que celles des autres médicaments, c'est-à-dire nécessité d'absorber de grosses quantités pour ne recueillir dans le lait que des traces du produit.

Mais avant d'étudier cette élimination de l'arsenic par la sécrétion lactée, il nous a semblé intéressant d'exposer les efforts de quelques médecins pour obtenir un lait médicamenteux rendu actif par la présence d'une substance absorbée par la femelle en lactation. Cette étude fera mieux ressortir combien fortes doivent être les doses des médicaments ingérés.

Nous allons résumer le rapport fait en 1858 par M. Bouley, à l'Académie de Médecine (6) :

« Les modifications de saveur et de coloration qu'éprouvent les laits des animaux sous l'influence d'alimentations diverses, ont amené plusieurs médecins, qui s'occupaient spécialement des maladies de l'enfance, à penser qu'un lait pourrait devenir médicamenteux, si l'on administrait des remèdes à la nourrice qui le fournit. De là est venue l'idée du traitement indirect des enfants à la mamelle, c'est-à-dire d'un traitement consistant dans l'alimentation avec le lait d'une nourrice soumise elle-même à l'administration des substances qu'on veut faire prendre à l'enfant.

Cette méthode fondée sur des présomptions physiologiques ne tarda pas à recevoir la consécration de l'expérience clinique, et bientôt les médecins, à peu près sans exception, qui s'occupaient du traitement des maladies de la première enfance, attachèrent une grande importance au traitement indirect.

Swediam, grand partisan de cette méthode, cite l'exemple d'une famille régnante en Europe, dont aucun enfant n'avait vécu avant l'application de la méthode qu'il préconise. Bertin, sans être aussi enthousiaste du traitement indirect, lui accordait cependant une véritable importance.

Les partisans du traitement indirect citent d'ailleurs presque tous des faits qui semblent concluants, en sorte qu'il nous paraît impossible aujourd'hui de douter de la justesse de leurs opinions.

Mais s'il ne nous paraît pas possible de contester l'efficacité de cette méthode thérapeutique, il est d'autres reproches assez sérieux qu'on ne peut se dispenser de lui adresser. Le premier, c'est qu'il n'est pas tou-

jours facile de trouver une nourrice qui veuille se soumettre à un traitement désagréable et, dans de certaines limites, nuisible. En outre, cette méthode n'est applicable que pendant la durée de la lactation, et les enfants à la mamelle ne sont pas, tant s'en faut, les seuls malades dont il soit nécessaire de ménager les organes digestifs.

Ces diverses considérations devaient à peu près inévitablement conduire à l'idée de substituer le lait des animaux au lait de femme, pour l'administration du traitement indirect. Cette idée vint en effet à plusieurs médecins, parmi lesquels il faut surtout compter les docteurs Biett et Lebreton.

« En soumettant une nourrice non infectée à un traitement mercuriel, écrivait Biett, on obtient certainement une modification des symptômes qui existent chez l'enfant. On a soumis des chèvres aux frictions mercurielles pour guérir des enfants syphilitiques à la mamelle. On a dit qu'on avait obtenu quelques succès. J'ignore si ces faits ont tout le degré d'évidence désirable ; j'ai essayé plusieurs fois, pour mon compte, et les chèvres ont succombé ou leur lait s'est tari. »

« Depuis longtemps M. Lebreton fait des expériences thérapeutiques d'une grande importance en soumettant des ânesses à l'usage des médicaments tels que le mercure, le sulfate de soude, l'*arsenic*, l'iode, qui, passant dans le lait, donnent à ce liquide des qualités d'autant plus précieuses que le médicament a déjà subi en quelque sorte un certain degré d'assimilation. »

M. Peligot écrit :

« J'ai fait de nombreux essais dans le but de constater la présence du mercure d'abord dans le lait d'une ânesse qui prenait chaque jour 5 grains (0 gr. 265) de sublimé corrosif, puis dans le lait d'une chèvre à laquelle on a pu sans inconvénient en administrer jusqu'à 12 grains. Malgré le soin que j'ai mis à cette recherche, et la variété de méthodes que j'ai employées, il m'a été impossible de constater la présence du métal que je cherchais. Il ne faudrait pas en conclure qu'il ne s'en trouvait pas dans ces laits, le meilleur procédé pour en reconnaître de très faibles quantités laissant beaucoup à désirer..... J'ai évaporé à sec une assez grande quantité de ces laits et j'ai distillé le résidu avec de la chaux ; je n'ai pas trouvé de mercure dans les produits de la distillation. J'ai aussi employé le courant voltaïque, suivant la méthode du Docteur Smithson, pour constater la présence de petites quantités de mercure. Les lames d'or qui terminaient les deux pôles avaient changé de couleur, mais s'il y a eu amalgamation, elle ne m'a pas paru suffisamment établie pour admettre le passage du mercure dans le lait. Je ne me suis pas occupé du lait des femmes vénériennes. »

MM. Chevalier et Henry écrivent de leur côté :

« Les sels mercuriels paraissent ne pas passer dans le lait, du moins c'est la conclusion que nous croyons pouvoir tirer des expériences minutieuses faites sur le lait de deux femmes soumises à un traitement mercuriel et qui prenaient, l'une 15 milligr. d'iodure de mercure, l'autre 2 centigr. de sublimé corrosif. Il en a été de même pour les ânesses. »

Le rapporteur décrit alors avec détails les efforts tentés par M. le Docteur Labourdette pour amener ses animaux à supporter les doses très fortes de médicaments qu'il a jugé nécessaire de leur faire absorber pour obtenir des laits médicamenteux actifs. Ses efforts portent surtout sur l'hygiène et la nourriture.

« Aujourd'hui, les animaux fournissent pendant des mois, des années même, les uns du lait iodé, les autres du lait chloruré, du lait arseniqué, du lait mercurialisé. J'ai apporté à Paris quatre bouteilles de ce lait, deux de lait iodé, deux de lait arseniqué. Une de chaque espèce a été prise avec du café et le café au lait a été trouvé parfait. Les autres ont été soumises à l'analyse par MM. Chatin et Chevalier. Dans l'une, on a constaté la présence de l'iode en quantité notable ; de l'autre, M. Chevalier a extrait des *anneaux arsenicaux* dont je vais faire passer un échantillon sous les yeux de l'Académie.

« L'apparente contradiction qui existait à cet égard entre l'analyse chimique et l'expérimentation clinique a cessé d'exister aujourd'hui. M. Reveil a constaté la présence du mercure dans le lait d'une chèvre mercurialisée, et depuis que M. Personne nous a fait connaître un procédé plus délicat d'analyse, on a pu constater facilement dans toutes les expériences tentées par M. Labourdette, la présence de mercure chez les animaux soumis à l'administration des mercuriaux.

« M. Revel, dans son expérience, donne à une chèvre des doses croissantes de sublimé. Ce n'est qu'au moment où la chèvre est dans un état d'intoxication mercurielle grave que le lait fournit à l'analyse des

taches notables de mercure. On laisse la chèvre se rétablir. On lui donne des doses croissantes de calomel, les accidents d'intoxication apparaissent et le mercure est retrouvé dans le lait. Ainsi, rien dans le lait le premier jour, et ce n'est que lorsque l'animal est dans un état grave qu'on trouve quelques traces de mercure, qu'assurément il serait impossible de doser. »

L'impression qui se dégage de ce rapport est que cette question était à ce moment très embrouillée, que les succès thérapeutiques en faveur de la méthode de traitement indirect sont peu nets, et que si parfois des médicaments, en particulier le mercure, passent dans le lait, ce n'est qu'après une très forte absorption. En effet, M. Labourdette arrive par l'entraînement à donner à une vache de 15 à 20 gr. d'iode par jour. Il donne de même 20 gr. d'iodure de potassium, 3 gr. de protochlorure de mercure, 1 gr. de bichlorure de mercure, enfin de 5 à 10 gr. s'il s'agit de liqueur arsenicale de Fowler, ce qui correspond à des doses d'arsenic allant de 36 à 76 milligr. Avec cette très forte dose seulement, le métalloïde passe en quantités notables dans le lait.

CHAPITRE II

LES RECHERCHES ANTÉRIEURES SUR L'ÉLIMINATION DE L'ARSENIC DANS LE LAIT

Avant d'aborder nos recherches sur le passage de l'arsenic dans le lait, nous voudrions exposer un certain nombre d'expériences tentées sur ce sujet par quelques auteurs français et étrangers.

Les essais tentés au xix^e siècle par Chatin et Chevalier, par l'Américain Dolan, par l'Allemand Ewald, par Brouardel, par Lewald, sont contradictoires. Mais ceci n'a rien d'anormal étant donné le peu de précision qu'ils ont apporté à ces expériences, le peu d'échantillons qu'ils ont examiné, et, pour certains, le peu de sensibilité des méthodes employées.

Nous nous étendrons beaucoup plus longuement sur les nombreuses expériences faites en 1924 par les auteurs américains Fordyce, Rosen et Myers. Ils ont réservé une partie de leurs très belles études sur l'élimination de l'arsenic dans les différentes sécrétions de l'organisme à la recherche de ce métalloïde dans le lait de femme. Ces essais ont été menés avec toute

la rigueur scientifique désirable, et nous croyons qu'il est intéressant d'en rapporter complètement les résultats.

Lewald indique (33) dans la *Gazette Médicale de Lombardie*, en 1875, que, dans ses expériences sur les chèvres, il a retrouvé l'arsenic dans le lait dix-sept heures après l'absorption, et que l'élimination est complète en soixante heures.

Nous avons vu dans le chapitre précédent que Chevalier a obtenu des anneaux arsenicaux nets, en analysant deux échantillons d'un lait d'une vache à qui l'on faisait absorber de grandes quantités d'arsenic (5 à 10 gr. de liqueur de Fowler, soit 38 à 76 milligr. d'arsenic).

Th. Dolan (11) rapporte en 1881, dans *The Practitioner*, un cas de recherche d'arsenic dans le lait d'une de ses clientes. Voici ce qu'il écrit :

« Comme l'arsenic est un médicament fréquemment donné et comme l'accumulation arsenicale peut intervenir, il est très important de savoir s'il passe dans le lait. Traitant moi-même plusieurs personnes, souffrant de maladies cutanées principalement d'origine syphilitique, je leur en administrais sous forme de liqueur arsenicale. Je décidais que dans ce cas les enfants seraient sevrés. La sécrétion lactée fut maintenue par succion artificielle. J'administras la liqueur arsenicale à Mary H... à faible dose, trois fois par jour pendant six semaines. Elle souffrait d'un eczéma chronique concomitant avec une affection syphilitique. Elle n'offrait pas de symptômes caractéristiques de saturation arsenicale. Malgré un régime convenable il n'y avait pas d'amélioration à la fin des six semaines... »

Dolan décrit alors sa méthode de recherche de l'arsenic :

« On mélange le lait avec du sel ordinaire, du sulfate ferreux et de l'acide sulfurique dans une cornue au bec de laquelle on fixe un tube. Ce tube plonge dans un vase rempli d'eau. On utilise le sel ferreux pour réduire tout l'acide arsénique qui pourrait exister, comme cela a été récemment recommandé par Fischer.

« Après distillation du contenu de la cornue presque jusqu'à siccité, on fait passer un courant d'hydrogène sulfuré dans le liquide du vase. Il s'est produit un précipité jaune. Rassemblé sur un filtre, lavé jusqu'à neutralité, il est alors traité par une solution chaude de bicarbonate d'ammoniaque. On ajoute de l'acide chlorhydrique au filtrat, ce qui donne un précipité jaune. Celui-ci lavé, desséché, est chauffé dans un tube où il donne un dépôt caractéristique d'arsenic sur les parties froides du tube. Une expérience faite « à blanc » avec les réactifs et le matériel employés, ne donna pas de précipité avec l'hydrogène sulfuré.

Cette expérience montre que l'arsenic avait passé dans le lait. »

Voici maintenant ce que dit l'Allemand Ewald, dans le *Berliner Klinische Wockens* (13) :

« Au printemps de l'année dernière, je fus appelé auprès d'une dame américaine de 23 ans, qui souffrait depuis assez longtemps de névralgies faciales, d'une nature très violente à caractère intermittent. Tous les autres moyens n'ayant donné peu ou pas de résultats (morphine, quinine, chloral), je me résolus à la traiter à l'arsenic, ce qui donna de très bons résultats. Ainsi,

en peu de temps, les douleurs cessèrent et aussi longtemps qu'il me fût donné de suivre ce cas, elles ne se reproduisirent plus. Je n'avais utilisé dans ce cas l'arsenic qu'avec scrupule, parce que ma cliente allaitait elle-même son enfant, et que j'ignorais jusqu'à quel point il était permis de donner de l'arsenic à une nourrice, et si celui-ci n'influerait pas sur l'organisme du nourrisson.

« Je fis des recherches dans la littérature médicale et fus surpris du petit nombre de communications concernant le passage de l'arsenic dans le lait des femmes..... Ayant ordonné à cette malade, pendant 5 ou 6 jours, 30 gouttes de liqueur de Fôwler, je prélevais 30 cmc. du lait et le traitais suivant la méthode que Otto indique dans son livre sur la thérapeutique des poisons. Je ne pus jamais obtenir le moindre anneau avec l'appareil de Marsh, et ainsi il me fut impossible de déceler la présence d'arsenic dans ce lait.

Il est à noter que le bébé, pendant cette cure arsenicale, se portait très bien et il en fut de même par la suite..... Au mois d'août passé, parut dans la revue anglaise *Practitioner* un article d'un Américain nommé Dolan, qui avait étudié le passage de l'arsenic dans le lait de femme. Pour Dolan, il y a certitude de ce passage. Dans ce traitement par liqueur de Fowler, je n'ai jamais donné plus de 6 milligr. par dose quotidienne, pendant que Dolan donne à son malade 12 milligr. d'acide arsénieux, ce qui revient exactement au double. Toute la question est de savoir si chez mes malades la dose de 6 milligr. donnée est trop faible pour provoquer le passage de l'arsenic dans le lait, ou

bien si M. Dolan s'est trompé, ou bien si je n'ai pas travaillé sur une assez grande quantité de lait. Cette dernière hypothèse est très peu probable, car si le lait contient quelques milligrammes d'acide arsénieux, ils seront fatalement décelés par la formation d'un anneau d'arsenic à l'appareil de Marsh. »

Voici deux résultats qui sont contradictoires, car, étant donné la plus grande sensibilité de la méthode de Marsh employée par Ewald, il faudrait pour faire disparaître la contradiction, admettre qu'il se trouvait au-dessous d'une sorte de seuil d'élimination de l'arsenic, tandis que Dolan, ayant donné le double de médicament, se trouverait au-dessus. C'est bien improbable.

Deschavanne rapporte dans sa thèse l'observation suivante, due à Brouardel et Pouchet (9) :

« Un individu avait essayé d'empoisonner sa femme en lui donnant de l'arsenic. Celle-ci eut des vomissements et de la diarrhée, mais ne mourut pas. L'enfant qu'elle allaitait, âgé de 2 mois, après avoir eu des accidents analogues, a succombé en 48 heures.

Le petit cadavre, exhumé au bout de 20 mois, avait subi une transformation adipo-cireuse si complète qu'il fut impossible de distinguer les différents viscères. L'analyse chimique y décela la présence de 5 milligr. d'arsenic. Or la quantité de 15 centigr., suffisante pour déterminer la mort d'un adulte de 70 kilos, correspond sensiblement à une proportion de 5 milligr. pour un enfant de 3 kilos.

Brouardel et Pouchet ne répondent pas par avance à l'objection possible qu'on aurait pu leur faire: savoir

que l'enfant aurait pu également recevoir directement de l'arsenic au lieu de le puiser dans le lait de sa mère. »

En réalité, Pouchet et Brouardel pensaient bien à cette objection possible, puisqu'ils écrivent à propos de cette affaire dans les *Annales d'Hygiène Publique* (7) : «l'enfant était bien mort empoisonné par l'arsenic. Il restait à savoir si l'intoxication avait pu avoir pour cause l'ingestion du lait de la mère. Nous entreprîmes des recherches à l'hôpital Saint-Louis, où il arrive que des nourrices atteintes d'affections cutanées, suivent une médication arsenicale. Nous avons pu nous convaincre que l'arsenic s'éliminait chez ces femmes, en partie par les voies ordinaires (reins, peau, bronches, poils, ongles), mais qu'une grande partie s'éliminait par la sécrétion lactée. Des expériences entreprises sur des femelles d'animaux nous donnèrent des résultats identiques. »

Au sujet de ces expériences, Kolda écrit (23) :

« Brouardel et Pouchet ont donné aux femmes des doses croissantes de liqueur de Fowler, et ont trouvé de l'arsenic dans leur lait. Ayant fait prendre pendant 6 jours jusqu'à 12 gouttes ⁽¹⁾ de liqueur de Fowler quotidiennement, 100 cmc, du lait contenaient 1 milligramme d'arsenic, ce qui n'a causé aucun trouble chez le nourrisson. Après administration de LX gouttes de liqueur de Fowler à une chienne, ses petits tombèrent malades et moururent. On trouva de l'arsenic

(1) XXXIV g. = 1 gramme de liqueur de Fowler.
III g. = 1 mgr. As^2O^3 .

dans les cadavres. Il en fut de même pour des lapins ayant reçu 30 gouttes de liqueur de Fowler. Mais on ne voit se manifester la toxicité chez les petits que s'il y a des symptômes d'intoxication chez les mères. Deux vaches ayant reçu pendant deux jours 15 gr. d'arsenic, succombent. L'arsenic commence à s'éliminer 12 ou 15 heures après l'absorption. Chez des brebis ayant absorbé pendant six jours 0 gr. 60 d'arsenic, l'élimination commence le troisième jour et s'arrête le septième.

Une femme reçoit pendant six jours des doses progressives de 0,5 milligr. à 3 milligr. d'arsenic. Elle en élimine le cinquième jour 0,5 milligr. et le sixième 2 milligr.

CHAPITRE III

TRAVAUX DE FORDYCE, ROSEN, MYERS

Ces auteurs ont étudié d'une façon très complète l'élimination, par les principaux liquides de l'organisme, de l'arsenic, chez les malades traités par les arsenicaux. Ils ont exposé les résultats de leurs très nombreuses expériences dans une série d'articles parus dans *The American Journal Of Syphilis* de Saint-Louis (16). Nous avons transcrit dans ce chapitre les principaux paragraphes de cette étude, et surtout ceux intéressant directement l'élimination de l'arsenic dans le lait des nourrices syphilitiques en traitement arsenical.

Ces auteurs examinent d'abord les méthodes générales de dosages de l'arsenic, et exposent leur technique personnelle :

« On pense généralement que l'on a à sa disposition trois méthodes pour le dosage de l'arsenic en toxicologie, où il est nécessaire d'obtenir de la sensibilité et de l'exactitude.

« Ces trois méthodes sont celles de Reinsch, Marsh et Gutzeit. On peut utiliser aussi la méthode de Schneider et Fyle (appelée parfois méthode de Liebig-Ludwig), basée sur la séparation de l'arsenic à l'état de trichlorure en présence de chlorure de fer. C'est une méthode de distillation digne de la plus grande confiance pour le dosage de minimes quantités d'arsenic. Le distillat de trichlorure d'arsenic est alors introduit dans l'appareil de Marsh...

La réaction de Reinsch est applicable quand on se trouve en présence d'une grande quantité de métal-loïde. Elle peut être appliquée directement à un liquide contenant de la matière organique, telle que l'urine, et peut être effectuée en quelques minutes. Elle est basée sur l'emploi d'une lame de cuivre, sur laquelle une tache est produite par l'arsenic.

La limite pratique de sensibilité de cette méthode est de 0 milligr. 0065. Wormbey (1877) prétend que la sensibilité est de 0 milligr. 00065. L'opinion générale est que cette méthode est inférieure à celle de Marsh.

La méthode de Gutzeit est d'une grande exactitude, pourvu que la matière organique soit convenablement détruite. Pourtant la question des réactifs demande une attention considérable. Le plus grand facteur de perturbation de la méthode est le choix du papier, dont le propre pouvoir absorbant doit être celui des étalons choisis.

Les variations de quantités de sel de mercure absorbées, dues aux différentes épaisseurs et au manque d'homogénéité du papier, à son degré d'humidité, la

question des réactifs, nous ont amenés à adopter la méthode de Marsh-Berzelius. La méthode de Gutzeit est regardée comme inférieure à celle de Marsh pour la sensibilité et l'exactitude dans la détermination des petites quantités d'arsenic.

La méthode de Marsh reste donc la plus sensible et la plus digne de confiance de celles applicables à l'arsenic..... Il fut décidé de faire toutes les déterminations sur des échantillons à l'état sec, parce que les variations de poids spécifiques des spécimens sont si grandes qu'il ne serait pas exact de compter en volume ou de remplacer seulement le poids par le volume. C'est pourquoi il fallait choisir une balance d'analyse permettant de donner avec certitude $1/10^e$ de milligramme. »

Après un long paragraphe sur la préparation et l'essai des réactifs, les auteurs nous décrivent la minéralisation :

«les coupelles sont desséchées à poids constant dans un four à moufle, et mises en réserve dans un dessiccateur. Le prélèvement est placé dans une coupelle de porcelaine de capacité convenable et pesé avec soin. Il est alors desséché à basse température jusqu'à poids constant.

« Les échantillons desséchés sont alors traités par le mélange acide (900 cmc. d'acide nitrique concentré et 100 cmc. d'acide sulfurique concentré) tombant goutte à goutte. Une rapide addition d'acide peut provoquer bouillonnement, projection, carbonisation avec perte d'arsenic. S'il y a beaucoup de graisse, le contenu peut déborder de la coupelle. On chauffe au bain-marie

et on laisse digérer. La minéralisation est poursuivie jusqu'à ce que le prélèvement ait l'apparence d'huile jaune. A cette masse jaunâtre on ajoute une solution saturée de nitrate de potasse et de soude, en quantité équivalente à 15 gr. de sel desséché. On poursuit la digestion jusqu'à ce qu'on obtienne une masse cristalline par évaporation ultérieure. Cette masse cristalline contient des traces de matières organiques, que l'on détruit en la traitant dans une coupelle avec un mélange de 10 gr. des nitrates en fusion. Le tout est alors fondu à haute température avec formation de vapeurs nitreuses. On laisse refroidir, on ajoute 5 cmc. d'acide sulfurique concentré et on chauffe faiblement: il y a nouvelle formation de vapeurs nitreuses. Finalement la masse est dissoute dans l'eau, et le liquide est placé dans un flacon de 300 cmc. de capacité. On ajoute à cette solution du sulfate de fer ammoniacal : l'acide est alors parfaitement neutralisé. Le précipité d'hydroxyde de fer formé absorbe quantitativement l'arsenic, comme cela a été montré par plusieurs auteurs. Le précipité est recueilli par filtration. On obtient une seconde absorption en ajoutant de nouveau du sulfate de fer ammoniacal au filtrat, d'où un nouveau précipité. On filtre sur le même entonnoir. On répète l'opération une troisième fois. Tous les précipités sont lavés à l'eau distillée jusqu'à ce qu'ils ne contiennent plus de nitrate. Puis ils sont dissous dans 5 cmc. d'acide sulfurique concentré, et dilués à 100 cmc. dans un flacon gradué. Ces solutions peuvent se garder jusqu'à ce que l'appareil de Marsh soit prêt à fonctionner. »

Nous avons transcrit *in extenso* ce procédé de minéralisation pour faire ressortir dans la suite, combien la technique au réactif de Lematte, que nous avons utilisé, est simple et rapide à côté de celui-là.

Fordyce poursuit alors la description de l'appareil de Marsh modifié, que ses collaborateurs et lui ont employé :

«L'appareil de Marsh comprend un flacon de 300 à 500 cmc. de capacité, sur lequel on ajuste convenablement un bouchon de caoutchouc à deux tubulures. Un entonnoir de 250 cmc. permet de faire entrer lentement la solution. Son extrémité doit être fermée par un tube capillaire, de façon que l'on puisse facilement contrôler l'écoulement du liquide. Le tube d'échappement, coudé, est solidement fixé dans l'autre ouverture du bouchon. A un pouce environ de l'extrémité inférieure de ce tube d'échappement, se trouve une petite ouverture utilisée comme une trappe, empêchant que les vapeurs, entraînées mécaniquement, n'arrivent aux boules desséchantes. Dans la courbure du tube et dans la première boule, on place un papier à l'acétate de plomb, découpé en bandes, dans le but d'absorber l'hydrogène sulfuré qui pourrait se dégager. Les autres boules sont remplies de chlorure de calcium anhydre granulé, pour dessécher suffisamment les gaz libérés.

« On place à l'extrémité du tube un petit tampon de coton absorbant, dans le but d'empêcher les explosions pour le cas où le gaz s'enflammerait trop tôt, avant que l'air ne soit chassé. On rattache par une connexion toute en caoutchouc un tube à combustion

en verre d'Iéna. Ce tube est étiré en tube capillaire. Toutes les pièces doivent être semblables et de diamètre uniforme. La portion du tube qui doit être chauffée au rouge cerise est entourée d'une toile métallique, convenablement enroulée, de façon à ce que la chaleur soit distribuée régulièrement tout autour du tube, et pour que, si la pression du gaz devient trop grande, il ne puisse éclater à l'endroit du point de surchauffe. Dans le but de concentrer la chaleur, de minces plaques d'amiante sont placées à chaque extrémité et au-dessus de l'aire chauffante. Cette chaleur est donnée par un bec Mecker ou deux brûleurs Bunsen, bien réglables..... On place 50 gr. de zinc dans l'appareil de Marsh et 5 cmc. d'acide sulfurique dilué au quart. La solution tombe lentement dans le flacon. S'il y a de l'arsenic, il est hydrogéné, puis l'hydrogène arsénié est décomposé au passage de la partie chauffée du tube de verre. Après décomposition, l'arsenic métalloïdique se dépose sur la partie froide du tube. Le gaz hydrogène doit fluer avec une vitesse uniforme. Si l'attaque du zinc est retardée, on peut accélérer la production d'hydrogène par quelques gouttes de sulfate de cuivre ou de chlorure de platine. On fait couler doucement un filet d'eau froide sur le tube dans le but de faire déposer l'arsenic dans un endroit bien défini. L'eau froide est placée dans un entonnoir, et tombe lentement par capillarité sur la partie capillaire du tube à combustion. C'est la manière de faire déposer l'arsenic de façon uniforme, et de pouvoir comparer les dépôts avec les types donnés par des quantités connues d'arsenic..... Un nouveau tube en verre d'Iéna

est nécessaire à chaque dosage. Ces tubes peuvent être étirés plusieurs fois et les parties capillaires peuvent être scellées.

« Le tube à combustion en verre d'Iéna, d'environ 7 mm. de diamètre, est le seul qui ait donné des résultats satisfaisants. Le tube en pyrex montre un dépôt brun à l'endroit où le miroir doit se former. Le tube doit pouvoir supporter les hautes températures, ne pas noircir quand on le chauffe, et ne pas donner de dépôt juste au delà du point de chauffage. Si le courant d'hydrogène est trop rapide, il y a perte d'hydrogène arsénié à odeur d'ail. Aussi la solution à étudier ne doit-elle pénétrer que lentement dans l'appareil : une goutte toutes les 3 à 5 secondes. Normalement, il faut 30 minutes pour chaque réaction de Marsh. D'aussi petites quantités que 1/2.000 de milligramme sont nettement décelables. Les calculs ont été faits sur la base de 100 gr. de matériel à l'état naturel et sec. L'arsenic est exprimé en m/m d'arsenic métalloïdique et en pourcentage..... »

Cette quantité d'un millième de milligramme correspond à l'extrémité de l'échelle étalon des auteurs américains.

En somme, la méthode utilisée par Fordyce, Rosen et Myers est classique. Les modifications qu'ils ont apportées en vue d'augmenter la sensibilité et la précision de leur appareil ont été décrites par des auteurs français, et Armand Gautier ou Bertrand ont réalisé des dispositifs aussi bons que ceux employés par les Américains.

Fordyce rapporte alors un certain nombre de cas

où l'on avait déjà constaté le passage de l'arsenic dans le lait, Il cite Dolan et Brouardel, dont nous avons déjà parlé dans le chapitre précédent. Nous avons été surpris qu'il fasse allusion à Ewald comme ayant montré la présence d'arsenic dans le lait de femme, puisque au contraire, cet auteur allemand dit n'avoir pas pu mettre ce métalloïde en évidence.....

Fordyce expose alors le résultat de ses recherches dans le lait : « Ce qui suit est l'exposé des recherches faites sur 65 spécimens de lait provenant de 12 mères nourrices en traitement antisypilitique. Les patientes étaient toutes traitées à la clinique, et les échantillons prélevés pour l'analyse, étaient recueillis par elles, chez elles. Des bouteilles stérilisées, étiquetées, et portant la date et les intructions pour les joindre au moment voulu à la collection, étaient données à chaque femme. Pour montrer combien l'arsenic peut être retrouvé dans la sécrétion lactée longtemps après son administration, on peut citer le cas suivant d'une malade atteinte de jaunisse :

Mme E. C..., âgée de 22 ans, de race blanche, et mariée depuis quatre ans, vint à la clinique Wanderbit, le 19 octobre 1920, avec une réaction de Wassermann fortement positive. Elle était enceinte de six mois, et avait reçu six injections de 0 gr. 30 de salvarsan. Précocement, en février 1921, elle donna naissance à un enfant vivant. Les échantillons de lait obtenus après la 13^e injection de 0 gr. 20 de salvarsan, montrèrent une forte proportion d'arsenic. Elle n'est plus en observation jusqu'au 19 octobre 1922, au moment où elle est à nouveau enceinte de six mois. Elle

est alors traitée ce jour-là et une semaine après. Environ deux semaines après, elle prit une jaunisse et était admise à l'hôpital Sloane, où elle resta jusqu'à son accouchement, le 17 janvier 1923.

Le lait obtenu plusieurs semaines après montra la présence d'arsenic, depuis une trace, jusqu'à la proportion de 2,25 milligr. pour 100 gr. d'échantillon desséché, bien qu'un intervalle de quatre mois se soit écoulé depuis le dernier traitement. Le sang et l'urine de la mère et de l'enfant contenaient de l'arsenic.....

.....Taylor (1900) cite le cas d'une femme enceinte qui boit une « pint » (environ 57 centilitres) de bière et chez qui, après la naissance de son enfant, une éruption apparut. En peu de temps l'enfant eut des vomissements et un léger catharre gastro-intestinal. On examina des échantillons de bière et l'on y démontra la présence d'arsenic. L'enfant fut sevré et son état s'améliora immédiatement. La conclusion est que dans ce cas, l'arsenic est le facteur étiologique. »

Voici, transcrits dans leur intégrité, les tableaux donnés par Fordyce, Rosen et Myers, et résumant les résultats de leurs recherches.

TABLEAU I
ARSENIC DANS LE LAIT HUMAIN NORMAL

N° des malades	Poids de l'échantillon		Pourcentage de matières solides	As en mgr. par 100 gr. de matières sèches
	mouillé	sec		
1654	6,455	0,7798	12,08	néant
1656	6,9065	0,9313	13,48	»
1648	4,4997	0,5531	12,31	»
1650	5,8792	0,9025	15,35	»
1652	6,6156	0,9261	13,99	»
1657	6,4643	0,9152	14,18	»
1659	6,2585	0,7312	11,68	»
1655	5,1438	0,5346	10,39	0,09
1660	6,2221	0,8489	13,64	0,06
1658	3,2825	0,3650	11,11	néant
1651	7,4236	0,9491	12,78	»
1662	4,8614	0,4982	10,24	»
1653	5,3512	0,6885	12,86	»
1649	5,3938	0,5886	10,91	»
1661	4,4750	0,5519	12,33	»

Dans treize cas on ne trouve pas d'arsenic. Dans deux cas (1655 et 1660), on en trouve respectivement 0,09 et 0.06. Une tentative pour déterminer si ces sujets avaient absorbés des toxiques contenant de l'arsenic, reste sans succès.

Arsenic dans le lait humain après injection intraveineuse de Salvarsan

- 39 -

Sujet Age Couleur	Date de l'injection	Nombre d'injections précédentes	Dose de Salvar.	Temps après injection	Poids de l'échantillon		Pourcentage matières solides	As en mgr. pour 100 gr. matière sèche
					mouillé	sec		
H. A. 27 ans noire	4/9/23	5	0,30	1 jour	5,4485	0,6135	11,26	0,978
	"	"	"	2 "	8,9090	1,0365	11,62	1,920
	"	"	"	3 "	5,7295	0,6085	10,62	0,657
	"	"	"	4 "	5,5330	0,7385	13,36	0,405
	"	"	"	5 "	5,2580	0,7850	14,94	1,270
	6/4/23	13	0,30	7 "	4,9280	0,5715	11,59	néant
E. C. 23 ans blanche	2/6/22	12	0,20	même jour	7,3671	1,1206	15,21	1,79
	"	"	"	1 jour	7,3711	0,8314	11,27	1,80
	"	"	"	2 "	7,9055	0,9788	12,38	1,30
	"	"	"	3 "	6,2762	0,8646	13,77	2,31
	"	"	"	4 "	8,5796	1,1241	13,10	0,0667
	"	"	"	5 "	8,1850	1,1882	14,52	0,08
	"	"	"	6 "	8,2825	1,0055	12,14	0,49
Jaunisse	26/10/22	14	0,20	4 mois	4,6524	0,6524	13,51	0,309
	"	"	"	+ 1 jour	5,5286	0,6914	12,50	1,45
	"	"	"	+ 2 "	5,8602	1,0052	17,15	2,25
	"	"	"	+ 3 "	4,9928	0,7760	17,55	trace
	"	"	"	+ 4 "	5,3475	0,6913	12,92	0,434
	"	"	"	4 mois	5,47	1,0592	19,36	0,094
	"	"	"	4 mois	41,59	1,4461	3,48	0,345
Sang Urine								
A. F. 35 ans noire	29/5/22	0	0,30	1 jour	9,5554	1,3702	14,33	0,219
	"	"	"	2 "	6,7137	1,0327	15,37	0,091
	"	"	"	3 "	6,4171	0,9135	14,23	0,547

Sujet Age Couleur	Date de l'injection	Nombre d'injections précédentes	Dose de Salvar.	Temps prél. apr. injection	Poids de l'échantillon		Pourcentage matières solides	As (en mgr.) pour 100 gr. matière sèche
					mouillé	sec		
A. F. 35 ans noire	29/5/22	0	0,30	4 "	6,2727	0,7749	12,35	0,322
	"	"	"	5 "	5,8527	0,7912	13,51	0,505
	"	"	"	6 "	5,5254	0,6660	12,05	1,11
R. J. 24 ans blanche	12/2/23	11	0,30	1 jour	2,9722	0,3474	11,70	0,60
	"	"	"	2 "	4,7805	0,4952	10,36	0,80
	"	"	"	3 "	2,9497	0,5303	18,90	0,83
	"	"	"	4 "	4,6901	0,9835	20,97	néant
	"	"	"	5 "	3,0355	0,3776	12,44	trace
B. M. 26 ans blanche	27/10/22	13	0,30	1 jour	4,5363	0,4244	9,35	0,706
	"	"	"	2 "	4,0985	0,4439	10,83	2,25
	"	"	"	3 "	5,5926	0,5211	9,31	1,10
	"	"	"	4 "	2,5735	0,2768	10,76	7,20
	"	"	"	5 "	6,2442	0,5938	9,50	1,26
S. N.	9/10/22	0	0,30	1 jour	7,9713	1,2631	15,84	1,05
	"	"	"	2 "	8,2822	1,0568	12,76	0,047
	"	"	"	3 "	6,7490	1,0093	14,95	0,099
	"	"	"	4 "	7,4638	1,2723	17,04	néant
	11/12/22	2	0,30	1 jour	7,2770	0,9471	13,01	0,211
	"	"	"	2 "	8,3139	1,0489	12,61	0,286
	"	"	"	3 "	6,8765	1,0115	14,70	0,496
	"	"	"	4 "	6,1460	0,8591	13,97	0,349
	"	"	"	5 "	4,9251	0,6276	12,74	1,59
	"	"	"	6 "	7,9611	1,0532	13,30	0,095

[illegible]

Les auteurs américains concluent de la façon suivante :

« 1° L'examen du tableau I montre que sous les conditions de régime de l'hôpital de la Maternité, il n'y a pas d'arsenic dans le lait humain normal.

2° L'examen du tableau II montre que l'arsenic passe dans le lait en grande quantité, lorsque les mères nourrices ont reçu un traitement antisyphilitique.

3° Se basant sur un examen des échantillons, l'élimination de l'arsenic dans le lait correspond aux doses moyennes :

Le 1 ^{er} jour.....	1,25
Le 2 ^e jour.....	1,16
Le 3 ^e jour.....	0,70
Le 4 ^e jour.....	0,98
Le 5 ^e jour.....	1,31

(Ces quantités sont exprimées en milligrammes d'arsenic métalloïdique, pour 100 grammes d'échantillon desséché.)

4° On peut remarquer que, après la médication intraveineuse par les arsenicaux, le lait contient des quantités d'arsenic correspondant, en quelques cas, aux quantités trouvées après le même laps de temps, dans le sang des individus traités.

5° La présence d'arsenic dans le lait maternel est plus constante que dans le sang ou l'urine, et on le trouve en quantités appréciables longtemps après son administration.

6° D'après ce qui précède, on peut déduire que

le nourrisson reçoit probablement dans sa nourriture quotidienne, une quantité d'arsenic suffisante pour qu'elle ait quelque valeur thérapeutique.

C'est pourquoi le traitement énergique des mères syphilitiques, durant la lactation, est recommandable, puisque l'enfant peut bénéficier de cette méthode simple d'administration, ajoutée aux autres formes de traitement. »

Nous nous réservons de discuter les résultats donnés par Fordyce, Rosen et Myers, à la fin de ce travail, de façon à pouvoir les comparer à ceux que nous avons obtenus nous-mêmes.

Nous ferons cependant remarquer de suite que les pourcentages d'arsenic donnés avec 3 décimales n'indiquent pas du tout une erreur relative possible de 1 millième. Cette erreur relative, étant donné l'emploi de la méthode de Marsch, peut parfaitement atteindre et même dépasser 10 %.

Avant d'exposer la technique que nous avons employée, il nous paraît indiqué d'esquisser rapidement le principe de quelques méthodes de minéralisation des matières organiques, et de dosage de l'arsenic. Il nous sera ainsi plus facile d'exposer les raisons qui nous ont fait choisir la méthode au réactif de Lematte, et l'appareil de Cribier.

CHAPITRE IV

PROCÉDÉS DE DESTRUCTION DES MATIÈRES ORGANIQUES

Les différents procédés de destruction des matières organiques, en vue de la recherche de l'arsenic, peuvent se classer en deux groupes :

Ceux par voie sèche,
Ceux par voie humide.

Méthodes par voie sèche

Elles utilisent l'oxydation par des nitrates (K, Na, Am) en présence d'oxydes divers (chaux, magnésie). Nous citerons celle de Kohn-Abrest : (24).

La prise d'essai est mélangée à son poids de magnésie calcinée. On ajoute une solution de nitrate de magnésie à 20 %. Le creuset ouvert est placé à l'étuve à 100° jusqu'à dessiccation. On le recouvre et on l'introduit dans un four à moufle porté au rouge blanc. Au bout de quelques minutes, la matière organique est brûlée, et l'arsenic est amené à l'état de pyroarséniate de magnésie.

Kohn-Abrest a modifié ce procédé de la façon suivante :

La substance est additionnée de nitrate de magnésie et de magnésie calcinée. La capsule est chauffée à 150° pendant trois heures. Puis le résidu est broyé et chauffé au rouge naissant pendant deux heures. Les cendres sont délayées dans l'acide sulfurique à 10 % qui les dissout presque intégralement.

Cette méthode semble simple et rapide, mais elle est adaptée à la recherche de l'arsenic dans des composés définis, plutôt qu'à des quantités assez grandes de liquides biologiques : sang, urine ou lait.

Wintersteiner utilise l'hydrogénation de la substance arsénicale à haute température, en présence de catalyseurs, et entraînement de l'arsenic par un courant d'hydrogène dans un appareil taré. Il pèse alors le miroir d'arsenic obtenu.

Méthodes par voie humide

Elles sont très nombreuses et utilisent généralement l'action déshydratante de l'acide sulfurique.

(Nous rappellerons cependant que, en 1839, Orfila parvint à obtenir la carbonisation des matières organiques uniquement par l'emploi d'acide nitrique.)

On peut classer ces méthodes suivant les oxydants dont l'action vient s'ajouter à celle de l'acide sulfurique.

A — Méthodes utilisant l'acide sulfurique

a). Destruction par l'acide sulfurique seul.

Dans ce groupe, nous citerons la méthode de FLANDIN et DANGER, puisque l'acide nitrique ajouté seulement après minéralisation, n'a pour but que d'oxyder les métaux obtenus.

Ce procédé a l'inconvénient de transformer l'arsenic en trichlorure d'arsenic volatil, par combinaison avec l'acide chlorhydrique dégagé par l'action de l'acide sulfurique sur les chlorures alcalins : il en résulte une perte d'arsenic.

b). Avec l'eau oxygénée.

Cette méthode a été employée en 1923, par DE MYTENAERE pour établir la composition des arséno-benzènes.

c). Par le mélange sulfo-nitrique.

L'emploi d'acide nitrique a pour but de permettre le départ du chlore à l'état de chlorure de nitrosyle volatil.

C'est en 1848 que l'on voit apparaître l'emploi simultané de l'acide sulfurique et de l'acide nitrique (Filhol, Lassaigne) (41) (38).

Quelques années plus tard, la méthode sulfo-nitrique fut précisée et généralisée par MILLON (1864).

1° La plus connue des méthodes de ce groupe est celle d'Armand GAUTIER (1875) (19) qui faisant d'abord agir l'acide azotique, évite la formation de chlorure volatil.

On désagrège la substance organique divisée en menus fragments, par macération de 3 ou 4 jours, dans un mélange d'acides azotique (150 gr.) et sulfurique (30 gr.).

On porte à l'ébullition un quart d'heure, puis on laisse refroidir. Le gâteau de graisse qui, d'après les expériences de Denigès, ne contient pas d'arsenic, est alors enlevé. Après concentration du liquide par ébullition, on ajoute de l'acide nitrique en renouvelant chaque fois que le brunissement se produit. Quand l'addition d'acide ne donne plus de boursoufflement, on fait tomber goutte à goutte de l'acide nitrique dans la capsule, jusqu'à ce que le liquide soit complètement décoloré.

On chauffe ensuite jusqu'à dégagement de vapeurs blanches d'acide sulfurique. Après refroidissement, on ajoute de l'eau distillée froide qui provoque la formation de vapeurs rutilantes. On porte à l'ébullition quelques minutes.

2° NEUMANN, en 1897, a donné une technique très précise, toujours basée sur le même principe.

3° La méthode de BERTRAND (5) est une modification de celle de Gautier :

Après avoir fait tomber goutte à goutte l'acide nitrique, on chauffe jusqu'à commencement de carbonisation. On pulvérise la masse et on l'épuise par l'eau bouillante.

La liqueur filtrée est réduite par l'anhydride sulfureux, dont l'excès est chassé par l'ébullition. L'arsenic

est alors précipité par un courant d'hydrogène sulfuré. Le précipité recueilli sur un filtre, est lavé, puis dissous dans l'ammoniaque étendu et tiède.

On évapore à sec, on reprend le résidu par un mélange sulfo-nitrique. On évapore à nouveau..., etc.

Il faut recommencer l'opération jusqu'à ce que la liqueur obtenue soit incolore.

4° VILLIERS avait remarqué que l'addition d'un sel de manganèse accélère l'oxydation de la matière organique.

C'est pourquoi dans sa méthode, il utilise le sulfate de manganèse.

5° Se basant sur cette remarque de Villiers, DENIGÈS (10) utilise le permanganate de potasse, qui agit comme catalyseur.

Il chauffe la substance organique avec un mélange nitro-manganique (160 cm³ d'acide nitrique et 2 cc. de solution à 1 % de permanganate de potasse).

Au bout d'un quart d'heure, la mousse formée disparaît et fait place à une ébullition tranquille. On ajoute de l'eau distillée, on chauffe à ébullition, on laisse refroidir. Quand les graisses sont solidifiées, on décante le liquide. On épuise alors deux fois ces graisses par de l'eau bouillante.

Les liqueurs réunies sont concentrées en présence d'acide sulfurique jusqu'à ce que 1 cc. de liquide égale 1 gr. de substance à détruire. On chauffe encore avec de l'acide sulfurique pur jusqu'à disparition des vapeurs nitreuses et du boursoufflement de la masse.

On ajoute de l'acide nitrique, ce qui donne un dégagement de vapeurs nitreuses. On chauffe jusqu'à apparition de vapeurs blanches.

On recommence plusieurs fois l'opération, avec des doses décroissantes d'acide nitrique, jusqu'à ce que la masse soit jaune brun.

A ce moment, il faut faire tomber de l'acide nitrique goutte à goutte dans le liquide maintenu à l'ébullition. Pour ce faire, Denigès utilise un entonnoir de Joulie à longue tige capillaire, et un flacon siphon, tout en verre, qui fait office de siphon à amorçage automatique.

Après complète décoloration du liquide et dégagement de vapeurs blanches, on chasse les dernières traces d'acide nitrique par addition d'urée.

6° LEHMANN utilise un mélange sulfo-permanganique et dissous le précipité brun formé par l'eau oxygénée.

7° LOCKEMANN détruit la matière organique par liquéfaction nitro-sulfurique et calcination en présence de nitrates.

B — Méthodes utilisant l'acide chlorhydrique

Par l'action de cet acide, la destruction de la matière organique n'est pas toujours complète, mais la désagrégation est suffisante pour que les toxiques minéraux passent dans la liqueur, en présentant leurs réactions caractéristiques.

A ce groupe de méthodes appartiennent celle de FRESSENIUS et BABO, et celle d'OGIER.

Elles utilisent l'action oxydante énergique du chlore naissant, dégagé par l'action de l'acide chlorhydrique sur le chlorate de potasse.

Mais, tandis que Fresenius et Babo ajoutent le chlorate de potasse par pincées, ce qui fait que les substances ne sont attaquées qu'en certains points, Ogier, pour remédier à cet inconvénient, a modifié la méthode de la façon suivante :

Il mélange soigneusement la substance organique hachée avec du chlorate de potasse, et fait barboter un courant de gaz chlorhydrique au sein de la bouillie.

De cette façon, la substance entière est oxydée régulièrement.

Cette méthode est applicable à la recherche de l'arsenic, car, ainsi d'ailleurs que nous le montrerons à propos de la méthode de Lematte, le chlore naissant agit comme oxydant indirect, et par conséquent, fait passer l'arsenic à l'état d'anhydride arsénique, et non à celui de chlorure d'arsenic volatil.

C — Méthode utilisant l'acide nitrique et l'eau oxygénée

Cette technique emploie l'eau oxygénée à 30 % ou perhydrol (100 volumes). Elle a été utilisée par MM. Leulier et Fouillouze, pour doser l'arsenic dans le novarsénobenzol et le stovarsol (31).

L'arsenic étant transformé en arséniate peut être dosé par la liqueur d'urane.

D — Méthodes de minéralisation utilisées par divers auteurs et ne rentrant pas dans les groupes déjà envisagés

1° Procédés avec distillation de l'arsenic.

a) SCHLAGDENHAUFEN et PAGEL ont utilisé le mélange de chlorure de sodium et de bichromate de potasse, qui, par action de l'acide sulfurique, donne du chlorure de chromyle et du trichlorure d'arsenic volatil. On retrouve l'arsenic dans le distillat.

b) SCHNEIDER traite la matière organique par du chlorure de sodium en excès et de l'acide chlorhydrique. L'arsenic est entraîné à l'état de trichlorure volatil et condensé.

c) BERAT (4) transforme l'anhydride arsénieux en trichlorure d'arsenic qu'il entraîne par un courant d'acide chlorhydrique. Il dose l'anhydride arsénieux formé par l'iode.

2° BERTRAND, en 1904, a utilisé la bombe calorimétrique en opérant dans l'oxygène à 20 Kgs de pression.

Ce procédé, rapide, demande un matériel assez important.

3° BLOXAM électrolyse la solution arsénicale. Il obtient au pôle négatif un mélange d'hydrogène et d'hydrogène arsénié.

Ce procédé se rapproche beaucoup de celui utilisant l'appareil de Marsh où l'hydrogène naissant est obtenu par électrolyse.

4° **POUCHET** utilise l'acide nitrique et le bisulfate de potasse, dont l'addition a pour but de prévenir l'inflammation spontanée du mélange au moment de la décomposition brusque des produits nitrés sous l'influence de la chaleur.

Toutes les méthodes de destruction des matières organiques que nous venons de signaler sont longues. Les détails assez complets que nous avons donnés sur certaines d'entre elles permettront de mieux faire ressortir l'intérêt de la méthode de minéralisation par le mélange sulfo-perchlorique què nous avons employée.

Nous ferons un exposé plus complet de cette technique au chapitre VI.

Nous voulons auparavant donner quelques méthodes de dosage de l'arsenic.

CHAPITRE V

MÉTHODES DE DOSAGE DE L'ARSENIC

Elles sont nombreuses. Nous pouvons les diviser en :

A) Méthodes s'appliquant à des quantités relativement importantes d'arsenic.

B) Méthodes utilisables pour des quantités très faibles d'arsenic.

A — Méthodes applicables aux grandes quantités d'arsenic

(1) MÉTHODES PONDÉRALES (2)

1° A l'état de sulfure.

(Lorsque la solution renferme de l'anhydride arsénique, on le réduit au préalable par ébullition avec l'acide sulfureux, car autrement la précipitation serait incomplète.)

Dans la liqueur fortement acidulée par l'acide chlorhydrique, on fait passer un courant d'hydrogène sulfuré à refus. On bouche le flacon, on laisse reposer quelques heures, puis on fait passer un courant d'anhy-

drille carbonique pour chasser le gaz sulfhydrique. On recueille le précipité, on le lave, le dessèche et le pèse.

2° *A l'état de pyroarséniate de magnésie.*

Cette méthode s'appliquant à l'arsenic pentavalent, il faut s'assurer qu'il existe dans la liqueur à l'état d'acide arsénique, si non il faut l'oxyder. On ajoute à la liqueur un excès d'ammoniaque, puis un léger excès de mixture magnésienne.

On laisse reposer pendant 12 heures, dans un endroit frais. On lave le précipité, le dessèche à 100°, puis on le porte au rouge sombre, de façon à décomposer le complexe en pyroarséniate de magnésie, c'est-à-dire à transformer $\text{As O}^4 \text{ Mg NH}^4, 6 \text{ H}^2 \text{ O}$ en $\text{As}^2 \text{ O}^7 \text{ Mg}^2$. On pèse.

3° *Précipitation par le réactif nitromolybdique.*

A la solution azotique d'arséniate, on ajoute du réactif nitromolybdique. On chauffe à 80/100° pendant 2 ou 3 heures.

Le précipité, dont la composition n'est pas constante, doit être redissous dans l'ammoniaque, précipité à l'état d'arséniate ammoniaco-magnésien et pesé à l'état de pyroarséniate de magnésie.

Cette méthode, inapplicable si la liqueur contient de l'acide phosphorique ou de la silice, a pour but d'isoler l'acide arsénique des autres bases et acides contenus dans la solution.

4° *A l'état d'arséniate de plomb.*

On peut doser l'anhydride arsénique sous cette forme lorsqu'il est à l'état de liberté ou en présence d'acide nitrique.

5° *A l'état d'arséniate de bismuth.*

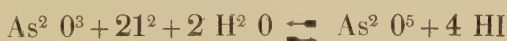
Cette méthode est applicable à une liqueur arsénicale renfermant des alcalino-terreux et des sels d'aluminium.

(II) MÉTHODES VOLUMÉTRIQUES

a). *L'arsenic se trouve sous forme d'anhydride arsénieux.*

1° *Dosage par l'iode.*

L'iode en présence d'eau agit comme oxydant indirect en transformant l'anhydride arsénieux en anhydride arsénique, avec formation d'acide iodhydrique.



Mais cette réaction est reversible, et l'oxydation de l'anhydride arsénieux a lieu à froid quantitativement si on neutralise l'acide iodhydrique au moment de sa formation.

C'est pourquoi on ajoute du bicarbonate de soude sans action sur l'iode. On verse goutte à goutte une solution titrée d'iode dans la solution arsenicale, d'abord neutralisée, puis alcalinisée par du bicarbonate de soude, jusqu'à ce que la liqueur se colore par une nouvelle addition d'iode.

On peut aussi utiliser comme indicateur de l'empois d'amidon, mais dans ce cas il vaut mieux ne le mettre qu'à la fin de l'opération, pour confirmer par le virage au bleu, la présence d'un très léger excès d'iode.

2° *Dosage par le permanganate.*

On agit en milieu nettement sulfurique, et l'on verse goutte à goutte la solution titrée de permanganate de potasse jusqu'à coloration rose.

b) *L'arsenic se trouve sous forme d'anhydride arsénique.*

1° On peut doser par l'iode ou le *permanganate* de potasse, à la condition de réduire préalablement l'anhydride arsénique en anhydride arsénieux, au moyen d'anhydride sulfureux, dont on chasse l'excès par l'ébullition.

2° *Dosage par l'azotate d'urane.*

L'anhydride arsénique est transformé en arséniate d'urane. On fait agir de l'azotate ou de l'acétate d'urane à l'ébullition, sur une solution arsénicale, en milieu acétique.

On peut employer comme indicateur soit le ferrocyanure de potassium (indicateur externe), soit la teinture de cochenille (indicateur interne).

3° *Méthode de Fleury (14).*

Le principe de cette méthode est basé sur ce fait que l'acide iodhydrique, dans certaines conditions, réduit

l'anhydride arsénique en anhydride arsénieux, avec libération d'iode.

C'est en somme la réaction réversible que nous avons déjà signalée, mais utilisée cette fois en milieu acide.

Une technique de dosage basée sur ce principe a été donnée par Rosenthaler :

A la solution d'arséniate, on ajoute de l'iodure de potassium et de l'acide chlorhydrique. L'iode est libéré suivant la proportion de l'anhydride arsénique réduit en anhydride arsénieux.

On dose cet iode par une solution titrée d'hyposulfite de soude.

Fleury a fait un certain nombre de critiques à cette technique, et il a décrit un mode opératoire donnant des résultats plus exacts :

L'iode étant libérée, toujours d'après le même principe, Fleury l'élimine rapidement à l'aide d'une solution d'hyposulfite de soude, puis, passant en milieu alcalin par addition de bicarbonate de soude, il dose directement l'acide arsénieux formé par une solution déci-normale d'iode.

B — Méthodes utilisables pour des quantités très faibles d'arsenic

1° MÉTHODE DE REINSCH (8)

Reinsch a imaginé, en 1841, une méthode basée sur l'action réductrice du cuivre métallique. Le principe en est le suivant :

Si, dans une solution chlorhydrique d'acide arsé-

nieux ou arsénique, on introduit une lame de cuivre bien décapée, la totalité de l'arsenic se précipite sur la lame de cuivre sous forme d'un enduit grisâtre, constitué non par de l'arsenic libre, mais par un arséniure de formule $\text{Cu}^5 \text{As}^2$.

La réaction est facilitée par l'ébullition du liquide. Elle est extrêmement sensible, puisqu'elle permet d'obtenir un dépôt nettement visible sur le cuivre, dans une solution qui ne renferme que 1/500.000 d'arsenic.

Si la lame de cuivre reste brillante, on peut conclure à l'absence de l'arsenic. Mais comme la présence de divers métaux (antimoine, argent, mercure) peut déterminer la formation d'un dépôt, il est nécessaire de caractériser ce dernier en cherchant à en obtenir un sublimé d'anhydride arsénieux.

Pour cela on chauffe lentement dans un petit tube à essais, la lame de cuivre lavée à l'eau, l'alcool et l'éther. On obtient dans la partie froide du tube un sublimé blanc d'anhydride arsénieux en cristaux octaédriques. Malheureusement tout l'arsenic ne se dégage pas de l'arséniure de cuivre, et celui-ci n'en cède guère que la moitié.

CLARK, cherchant à rendre ce dégagement quantitatif, a proposé des modifications qui donnent un certain nombre de difficultés nouvelles compliquant trop la méthode.

CRIBIER (8) a essayé d'utiliser la réaction de Denigès, basée sur la formation d'un arsénio-conjugué molybdique de coloration bleue, plus ou moins foncée, sui-

vant la quantité d'arsenic. Cette réaction très sensible permet d'apprécier un déplacement par le cuivre de 0 mg, 0005 d'arsenic.

Mais la coloration bleue est assez instable et ne paraît pas suffisamment spécifique.

Le procédé de Reinsch est donc une excellente méthode de recherche de l'arsenic, mais n'est pas une méthode satisfaisante de dosage.

2° RÉDUCTION PAR LE CHLORURE STANNEUX

La précipitation de l'arsenic par le chlorure stanneux avait été signalée en 1861 par Kessler. C'est Bettendorf qui, en 1869, donna une application pratique de ce réactif.

Si on ajoute à une solution d'acide arsénieux ou arsénique dans l'acide chlorhydrique fumant une solution de chlorure stanneux dans l'acide chlorhydrique fumant, il se produit un précipité brun plus ou moins volumineux d'arsenic. La réaction plus rapide à chaud est très sensible.

En solution aqueuse la précipitation ne se fait pas. Elle ne se produit qu'en présence d'un excès d'acide chlorhydrique et la rapidité de la réaction est fonction de la concentration en acide.

Cette méthode, utilisée dans de nombreuses pharmacopées (américaine, allemande, helvétique, belge, italienne, française : « dans l'essai de l'acide chlorhydrique officinal »), est très sensible puisqu'elle peut mettre en évidence une quantité de 0 milligr. 005 d'arsenic.

3° RÉDUCTION PAR LE RÉACTIF HYPOPHOSPHOREUX

ENGEL indiqua, en 1873, la propriété réductrice de l'acide hypophosphoreux, vis-à-vis des acides arsénieux et arsénique. Il établit que la poudre brun-chocolat obtenue est un état allotropique de l'arsenic.

Mais c'est THIELE qui pensa, en 1891, à utiliser la réaction comme moyen pratique de caractériser rapidement l'arsenic, même en présence d'antimoine.

Là encore, la précipitation ne se fait qu'en milieu fortement chlorhydrique.

L'action du réactif doit donc s'exercer sur le trichlorure d'arsenic, remarque qui amena Thiele à penser que l'iodure d'arsenic serait peut-être réduit plus facilement. De fait l'addition d'iodure de potassium ou d'iode augmente la sensibilité du réactif.

En 1902, BOUGAULT propose une formule de réactif simple et pratique. Il montra que ce réactif peut être utilisé aussi pour la caractérisation et le dosage de divers composés arsenicaux organiques : arrhénal, atoxyl, etc...

Bougault recommande d'augmenter la sensibilité de la réaction par addition d'iode.

Avec 1/50 de milligramme d'anhydride arsénieux, on a encore une coloration brune nettement appréciable, surtout par comparaison avec un tube témoin.

En 1905, DENIGÈS (10) a adapté cette réaction à un procédé de détermination quantitative par diaphanométrie, le tube qui contient le liquide dans lequel on

veut doser l'arsenic précipité étant comparé à une série de tubes-étalons, renfermant eux-mêmes des quantités connues d'arsenic.

Pour que la réaction s'effectue convenablement, il faut chauffer les tubes une demi-heure au bain-marie bouillant. On a une coloration encore perceptible avec 0 milligr. 01 d'arsenic.

CRIBIER a imaginé, pour rendre la méthode encore plus sensible, d'ajouter dans les tubes, après refroidissement, un centimètre cube de chloroforme parfaitement limpide. Si on agite le mélange, on constate que les gouttelettes de chloroforme, qui tombent à la partie inférieure du tube, entraînent avec elles tout l'arsenic en suspension dans le liquide. Tout l'arsenic est ainsi concentré dans un plus petit volume.

Il faut signaler plusieurs causes de troubles qui peuvent être apportées dans la réaction par la présence de divers composés.

Les sels mercuriques déterminent un précipité blanc ; ceux de cuivre précipitent un peu de ce métal ; l'argent, le plomb donnent des précipités de chlorure ; les sulfites produisent un précipité de soufre jaune pâle. Une trop grande concentration d'acide sulfurique peut donner un précipité ; les nitrates empêchent la précipitation de l'arsenic. Le liquide doit être très limpide et parfaitement privé de matières organiques.

En somme le réactif hypophosphoreux est très pratique pour faire une recherche d'arsenic.

Mais Cribier pense qu'il ne faut pas lui accorder une valeur effective pour des quantités d'arsenic inférieures à 0 milligr. 02.

Nous allons voir combien les deux méthodes, basées sur les propriétés de l'hydrogène arsénié, sont plus sensibles et plus sûres.

4° APPAREIL DE MARSH

Nous ne nous étendrons pas sur la description de cet appareil, puisque nous avons traduit au chapitre III, le travail des auteurs américains, Fordyce, Rosen, et Myers, qui ont utilisé cette méthode.

JAMES MARSH découvrit, en 1836, l'appareil qui porte son nom, et dont l'utilisation est basée sur les deux principes suivants :

a) Les dérivés oxygénés de l'arsenic, et son dérivé chloré, sont réduits par l'hydrogène naissant qui les transforment en hydrogène arsénié gazeux.

b) L'hydrogène arsénié est dissocié par la chaleur en ses éléments, et l'arsenic, qui a pris naissance au point chauffé, se condense dans une partie froide en formant un miroir métallique gris ou noir.

L'appareil de Marsh comprendra donc un générateur d'hydrogène dans lequel on introduira la solution arsenicale, et un tube à dégagement, dans lequel passera l'hydrogène mélangé d'hydrogène arsénié et où pourra s'effectuer la dissociation.

Cet appareil primitif a subi bien des perfectionnements destinés à augmenter sa sensibilité et à éviter les causes d'erreurs possibles.

Nous citerons l'appareil adopté par la Faculté des Sciences ; le procédé de réfrigération du tube de G. Bertrand (5), analogue à celui utilisé par Fordyce ; le dispositif d'Armand Gautier (15).

Ainsi modifié, l'appareil est un instrument parfait pour les très petites quantités d'arsenic, et il donne des anneaux bien visibles, avec 1/500 et même 1/1000 de milligramme d'arsenic.

5° LA MÉTHODE DE CRIBIER

Nous allons la décrire longuement dans le chapitre suivant, puisque c'est elle que nous avons employée.

Elle est très sensible, et, avec les heureuses modifications apportées par Cribier, presque aussi sûre que la méthode de Marsh. Elle a pour elle l'avantage d'une plus grande simplicité.

CHAPITRE VI

TECHNIQUE PERSONNELLE

A) Minéralisation.

Les méthodes de minéralisations que nous avons citées précédemment, ont le défaut d'être longues, comparativement au procédé de LEMMATTE, BOINOT, et KAHANE qui utilisent à la fois l'action déshydratante de l'acide sulfurique et celle oxydante de l'acide perchlorique (26, 28, 38).

Ces auteurs ont utilisé le mélange sulfo-perchlorique pour la minéralisation des poudres opothérapiques, afin d'y doser les éléments minéraux.

Cette macro-méthode fut transformée en micro-technique par MM. Leulier, Velluz et Griffon, en vue du dosage du potassium dans les tissus animaux.

Avant d'exposer la technique de cette minéralisation, il faut justifier l'extension de son emploi à l'arsenic. Lematte dit :

« Par l'emploi d'un mélange en proportions convenables d'acides sulfurique et perchlorique, le carbone est détruit, le phosphore est oxydé, l'azote est transformé en ammoniacque. »

L'arsenic ne pourrait-il pas être transformé en trichlorure volatil, perdu à l'analyse ?

MM. Leulier et Dreyfuss, dans la thèse de ce dernier (12, 30), ont montré que l'arsenic, loin de s'unir au chlore, se transformait sous l'action oxydante de l'acide perchlorique en acide arsénique, non volatil et inattaquable par l'acide chlorhydrique dégagé par l'action de l'acide sulfurique sur les chlorures alcalins contenus dans la matière organique.

Voici ce qu'écrivent ces auteurs :

« Nous avons reçu les vapeurs de la destruction dans un tube contenant de l'eau distillée froide, le chlorure d'arsenic se transformant en arhydride arsénieux dans ces conditions.

« Nous avons recherché l'arsenic à l'aide du réactif d'Engel-Bougault. Alors qu'aucune trace d'arsenic n'était décelée dans ce milieu, au contraire, nous avons obtenu un abondant précipité d'arsenic métalloïdique dans le liquide résiduel de la destruction.

« Au moyen du réactif nitromolybdique, nous avons pu facilement nous convaincre que l'arsenic était passé à l'état d'acide arsénique. »

Nous avons d'ailleurs nous-même fait quelques essais avec des doses connues d'arsenic que nous avons ajoutées à un lait normal.

Après minéralisation, nous avons retrouvé intégralement l'arsenic dans le dosage avec l'appareil de Cribier.

RÉACTIF

Lematte, Boinot et Kahane ont indiqué le réactif suivant :

Acide sulfurique pur à 66°.....	350 cmc.
Acide perchlorique pur (densité 1,615)...	650 cmc.

Nous avons utilisé l'acide sulfurique pour recherches toxicologiques (procédé Bertrand) de la maison Rhône-Poulenc, et l'acide perchlorique pur de densité 1,61 (type Congrès 1922) de la même firme.

La concentration de cet acide est de 60 %. Nous avons employé aussi l'acide perchlorique de densité 1,67 de la maison Merck. Sa concentration est de 70 %.

Nous avons contrôlé de nombreuses fois ces réactifs à l'aide de l'appareil de Cribier, et nous n'y avons jamais trouvé trace d'arsenic.

MODE OPÉRATOIRE

Pour la minéralisation de poudres d'organes, Lematte conseille de chauffer le ballon contenant le mélange oxydant au bain de sable, et d'ajouter successivement des prises de poudre organique, en attendant chaque fois que la masse noircisse, mousse, et en laissant refroidir.

A ce moment seulement on peut chauffer à feu nu, sur un bec Bunsen.

Pour le lait dont la minéralisation est plus facile, le mode opératoire peut encore être simplifié. Nous avons opéré de la façon suivante :

Nous avons introduit 10 cmc. de lait exactement mesurés dans un matras en pyrex. de 150 cmc. de capacité, puis ajouté le réactif de Lematte. Dans nos premiers essais nous en mettions 10 cmc., mais ensuite nous nous sommes rendu compte que 8 cmc. suffisaient pour la minéralisation.

Les liquides étant bien mélangés par agitation, le lait brunit même à froid.

Dreyfuss recommande de chauffer le mélange à l'aide d'une lampe à alcool. En réalité nous n'avons utilisé que le bec Bunsen à gaz, mais il faut prendre la précaution de ne chauffer que faiblement, et de placer le matras sur une épaisse toile métallique, de façon à bien répartir la chaleur.

Il est absolument nécessaire de chauffer très lentement pendant que la matière organique charbonne, puis mousse abondamment.

Si l'apport de chaleur est trop grand, ou irrégulièrement réparti, l'acide perchlorique se décompose brusquement avec déflagration, ce qui peut amener des projections et des pertes de liquide.

Lorsque la liqueur, devenue brune, ne mousse plus, on peut augmenter le chauffage, de façon à la faire bouillonner régulièrement.

La teinte s'éclaircit peu à peu. Lorsqu'elle est faiblement jaune brun, on chauffe plus fortement, de façon à éliminer complètement l'acide perchlorique.

Les vapeurs blanches d'acide sulfurique apparaissent alors, et le liquide est complètement décoloré. A ce moment, on arrête le chauffage, et on laisse refroidir. Il arrive parfois que le liquide, par refroidissement, laisse déposer des cristaux.

Il suffit alors d'ajouter un peu d'eau où ils se solubilisent.

La durée de cette minéralisation est variable. Elle dure généralement une heure, parfois un peu plus.

On introduit le contenu du matras dans l'appareil de Cribier.

B) Dosage de l'arsenic.

Nous avons employé pour nos recherches la méthode de GUTZEIT (22) plus connue actuellement sous le nom de Cribier, cet auteur l'ayant en effet améliorée jusqu'à en faire un procédé sûr et pratique.

En réalité, Gutzeit indiqua un essai, qui dépendait de l'action de l'arsenic sur le nitrate d'argent (20). TREADWELL et COMMENT avaient aussi proposé le papier au nitrate d'argent. L'arséniure d'hydrogène réduit en effet les sels d'argent à l'état métallique, en donnant un dépôt noir ou jaune, suivant la concentration. Mais BARTHE (3) a montré que cette réaction très sensible, n'est pas spécifique de l'hydrogène arsénié et peut être donnée par l'hydrogène sulfuré, phosphoré, antimonié, l'oxyde de carbone, l'acétylène, des impuretés organiques, l'acide formique, l'acroléine...

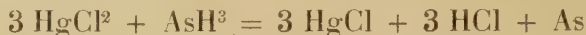
De plus, la coloration obtenue n'est pas stable.

Le principe de la méthode que nous avons utilisée, a été donné par MAYENÇON et BERGERET en 1874 (35). Il est basé sur :

1° la production d'hydrogène arsénié, comme dans l'appareil de Marsh ;

2° l'obtention, par l'action de cet hydrogène arsénié sur du papier au chlorure mercurique, d'une coloration orangée ou brune, suivant les quantités d'arsenic.

Ces auteurs donnèrent de la réaction obtenue, l'explication suivante :



Mais les travaux ultérieurs ont montré qu'il se forme en réalité des composés plus complexes, sur la nature desquels les auteurs n'ont pas réussi à se mettre d'accord.

PARTHEIL et AMORT admettent qu'il se forme successivement dans l'action du bichlorure de mercure sur l'hydrogène arsénié, les composés :



Mais ceci n'explique pas comment on obtient successivement des composés jaunes puis bruns, en faisant agir des quantités successives d'hydrogène arsénié sur une quantité fixe de bichlorure de mercure.

Ces auteurs ont pensé aussi qu'il se formerait peut-être un arséniure de mercure As^2Hg^3 très oxydable.

Cribier pense qu'il se forme plutôt un composé unique dont l'accumulation croissante à la surface du papier, donnerait une coloration de plus en plus foncée.

Ce qui est certain, c'est que les colorations ainsi obtenues sont tout à fait instables. Cribier dit : « La lumière, la chaleur ou l'humidité effacent la tache très rapidement. Elle devient grise, puis disparaît complètement. En la maintenant dans l'obscurité et au sec, on ne peut la conserver que quelques jours. Aussi doit-on l'examiner de suite après que l'essai a été fait. »

Ceci explique pourquoi plusieurs auteurs, cherchant à rendre cette méthode propre au dosage de l'arsenic, ont essayé de rendre cette coloration stable, de façon à pouvoir utiliser une échelle de témoins, auxquels pourrait être comparée la tache obtenue dans l'essai. (Sanger et Black) (40).

La pharmacopée américaine indique de conserver les papiers tachés, soit en les trempant dans la paraffine chaude, soit en les conservant sur l'anhydride phosphorique à l'abri de la lumière.

BIRD avec l'acide chlorhydrique obtient une coloration rouge ; avec l'ammoniaque, la place primitivement colorée en rouge devient noire, et, pour la conserver plus longtemps, il l'enferme dans un tube à essais, contenant de la chaux en poudre.

Sanger, en faisant agir le chlorure d'or, obtint une teinte pourpre.

Aucun de ces procédés ne donne satisfaction.

A CRIBIER revient le mérite d'avoir résolu les trois propositions suivantes :

- 1° Obtenir une coloration stable sur le papier au sublimé.
- 2° Avoir une réaction spécifique de l'arsenic, en éliminant toutes causes d'erreurs dues au dégagement d'hydrogène sulfuré ou phosphoré.
- 3° Doser exactement l'arsenic sous quelque forme qu'il se trouve, dans le produit à analyser.

1° Cribier a employé une solution d'iodure de potassium, dans laquelle il plonge la bande. L'iodure agit à la façon des fixateurs utilisés en photographie.

LÉONARDON (27) a constaté qu'au bout de deux ans, il n'y avait qu'une légère atténuation des bandes, à peine perceptible. Aux endroits de la bande où le chlorure mercurique n'a pas été touché par l'hydrogène arsénié, il y a d'abord formation d'iodure mercurique rouge et insoluble dans l'eau, mais soluble dans un excès de réactif, avec formation d'iodo-mercure de potassium incolore.

Cette réaction est un peu lente avec le papier WHATMAN, qui, par sa texture plus serrée, se laisse plus lentement imprégner par la solution ; mais le résultat est atteint en quelques minutes avec une solution à 10 % d'iodure de potassium.

De plus, aux endroits touchés par l'arsenic, il y a changement de couleur de la tache, qui, de jaune, devient brun foncé. La réaction est ainsi manifestée d'une façon intense, et la sensibilité se trouve considérablement augmentée par la mise en évidence, de très petites quantités du composé arsénio-mercureux primitif, trop peu coloré pour être directement perceptible.

« Pour des quantités d'arsenic inférieures à 0 milligr. 001, on ne peut pratiquement percevoir aucune tache jaune, tandis que l'action de l'iodure révèle sur la bande des traces infiniment plus faibles, jusqu'à 0 milligr. 0001 sous forme d'une coloration brun-orangé, très nette. » (Léonardon.)

Après lavage à l'eau et séchage, la coloration brune est d'une stabilité remarquable. Ni la lumière, ni l'humidité n'exercent sur elle d'action sensible.

Dans les mêmes conditions les colorations jaunes

ou grises produites par l'hydrogène sulfuré, phosphoré, antimonié, sont fixées également, mais ne se trouvent pas modifiées dans leur teinte primitive.

2° Les composés d'oxydation inférieure du phosphore et du soufre peuvent donner des taches sur le papier sensibilisé au sublimé, si bien qu'en présence d'un mélange de ces éléments avec l'arsenic, il serait impossible de faire une appréciation quantitative.

Aussi Cribier réalise-t-il l'oxydation préalable de la solution examinée. Cette oxydation est facile à obtenir par quelques gouttes d'une solution de permanganate de potasse, dont l'excès est détruit ensuite par addition d'une trace d'eau oxygénée.

Par action du permanganate en milieu sulfurique, les composés d'oxydation inférieurs du soufre et du phosphore sont transformés en sulfates et en phosphates non réductibles à froid par l'hydrogène naissant, tandis que l'anhydride arsénieux est transformé en acide arsénique, réductible à froid en hydrogène arsénié (en milieu acide, car en milieu alcalin seuls les arsénites sont réduits en hydrure).

3° Les colorations obtenues ne sont pas comparables suivant que l'on dose des arsénites ou des arséniates. L'hydrogène arsénié se dégage en effet plus lentement des arséniates que des arsénites, et il donne avec les premiers une tache courte et foncée, tandis qu'avec les arsénites elle est pâle et plus allongée par suite de la rapidité du dégagement.

Aussi la pharmacopée américaine recommande-t-elle de faire passer dans la liqueur un courant d'anhy-

dride sulfureux, qui, dans le cas des arsénites, les transforme en arsénites. C'est une manipulation fort longue.

Cribier a préféré oxyder ces derniers en arsénates au moyen de permanganate de potasse. Il obtient ainsi par une seule manipulation, deux résultats très importants :

- éliminer l'erreur due au soufre et au phosphore,
- doser l'arsenic toujours sous la même forme.

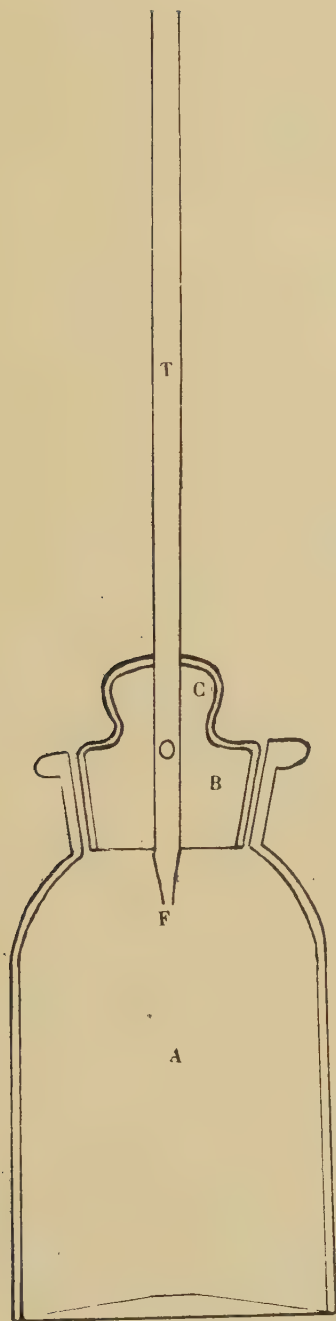
L'APPAREIL

L'appareil primitif de Cribier comportait un flacon fermé par un bouchon de liège, traversé par le tube de verre.

Léonardon, sur les conseils de DÉLÉPINE, a utilisé, pour le dosage de l'arsenic dans les eaux minérales, un appareil tout en verre, ayant l'avantage d'être inattaquable par les acides, de posséder une fermeture hermétique, et d'être d'un lavage plus facile.

Nous avons fait fabriquer par M. BEYER, verrier à Lyon, des appareils exactement semblables au type décrit par Léonardon (34).

Il se compose d'un flacon à large ouverture (A) de 120 cmc., fermé par un bouchon à l'émeri (B). Ce bouchon en verre est creux ; il est prolongé par une partie renflée (C) et close, destinée à condenser les gouttelettes entraînées par le courant gazeux. Il est traversé dans son axe par un tube (T) de 30 cm. de longueur et de 5 mm. de diamètre intérieur (ce sont



les données de Cribier) et dont la partie pénétrant dans l'intérieur du flacon se termine en pointe effilée (F).

A 25 mm. de cette extrémité, le tube présente une petite ouverture circulaire d'environ 3 mm. de diamètre.

Le courant d'hydrogène arsénieux traverse d'abord la partie renflée (C) du bouchon, où se condense la plus grande partie des vapeurs d'eau acidulée, puis il passe dans le tube, par l'ouverture latérale. La pointe effilée sert à faire écouler les dernières gouttelettes chargées du liquide sulfurique.

Cribier indique pour le tube de verre une longueur totale de 30 cm. Voici la raison qu'il en donne :

« Cette longueur a été rendue nécessaire par le fait que la bande de papier sensibilisé, sans être absolument desséchée, doit, pour donner une réaction convenable, être tenue à l'abri d'une trop grande humidité, qui diminue considérablement la longueur de la tache. »

Même avec le dispositif à ouverture latérale, qui empêche seulement le passage des plus grosses gouttes, de très fines gouttelettes d'eau se trouvent toujours entraînées mécaniquement par le courant gazeux, et il est nécessaire de les retenir pour obtenir de bons résultats.

Rouleaux de papier fixé.

On y arrive aisément en introduisant dans le tube, avant la mise en place de la bande de papier sensibilisé, un rouleau de papier filtre ordinaire bien sec, de 10 cm. de hauteur.

L'extrémité de ce rouleau doit affleurer à peu près au niveau de la face supérieure du bouchon ; une distance de 2 cm. au moins doit être maintenue entre sa partie supérieure et l'extrémité inférieure de la bande de papier au bichlorure de mercure.

Pour faire ces rouleaux, on découpe des rectangles de papier filtre ordinaire, de 40 mm. $\times$ 100 mm.

Afin de les introduire facilement dans le tube de verre, nous avons procédé de la façon suivante :

Nous avons découpé dans une sonde en caoutchouc, une longueur de tube de 10 cm. environ. Ce tube de caoutchouc ayant 2 mm. 5 de diamètre intérieur, et 4 mm. 5 de diamètre extérieur, est enfilé sur une tige de laiton de 2 mm. 5 de diamètre, de telle façon que les extrémités inférieures du tube et de la tige, soient distantes de 10 à 11 cm.

Il suffit d'enrouler le rectangle de papier autour de la tige de laiton, et, une fois son extrémité inférieure introduite dans le tube de verre, de pousser la tige.

Le caoutchouc faisant pression sur tout le pourtour du rouleau, celui-ci descend régulièrement, sans avoir tendance à se mettre en spirale.

Ce papier doit être renouvelé à chaque opération. Il peut être retiré facilement avec une mince tige de laiton, recourbée en crochet à son extrémité.

LES RÉACTIFS EMPLOYÉS

Solution arsenicale type.

Pour constituer notre série de bandes étalons, nous avons dû préparer une solution arsenicale type, de

telle sorte que le titre en soit exprimé en arsenic métalloïdique.

Nous avons pris de l'anhydride arsénieux du commerce, dit « pur ». Nous l'avons sublimé à nouveau lentement, puis desséché.

Nous en avons pesé 1 gr. 32, ce qui correspond à 1 gr. d'arsenic métalloïdique, et nous avons dissous cette quantité dans 100 cmc. d'eau distillée, par chauffage au bain-marie, dans des conditions telles qu'il n'y avait pas à craindre la perte d'arsenic par volatilisation. Après dissolution et refroidissement, nous avons complété à 1.000 cmc.

Avec cette solution au millième, nous avons, par des dilutions successives, établi une échelle étalon.

Acide sulfurique.

Nous nous sommes servi du même acide que pour la minéralisation, c'est-à-dire l'acide sulfurique, pour recherches toxicologiques, de la maison Rhône-Poulenc.

Zinc.

Nous avons utilisé le zinc sous une forme établie par la maison Poulenc, et vendue dans le commerce sous la dénomination de « zinc aiguille ».

Cette forme présente une grande surface qui favorise l'attaque. Sa présentation permet d'en peser facilement un poids déterminé, et facilite son introduction dans les flacons.

Il est très pur, et, d'après Cribier, répond à toutes

les exigences indiquées par la pharmacopée américaine : absence de soufre, arsenic, antimoine, phosphore, et fer.

Le zinc pur n'est que peu attaqué par l'acide sulfurique pur étendu. Aussi les auteurs préconisent-ils, pour activer la réaction, d'ajouter au zinc un métal étranger.

On a proposé le chlorure de platine. Gautier signale qu'on doit rejeter le sulfate de cuivre, car celui-ci formerait un arséniure de cuivre difficilement réductible.

Cribier montra que le cuivre n'empêche nullement le dégagement d'hydrogène arsénié, si on a soin de préparer d'abord le couple zinc-cuivre, avant l'addition de la liqueur.

Pour cela, il ajoute une goutte de solution au 1/10^e de sulfate de cuivre pour 8 gr. de zinc ; il agite, laisse en contact 10 minutes ; puis il enlève toute trace de sel soluble de cuivre par lavages successifs à l'eau distillée .

Nous avons fait quelques essais avec du zinc en morceaux. L'attaque par l'acide sulfurique dilué est à peine sensible, même après plusieurs heures. Mais avec le zinc aiguille, nous n'avons pas eu besoin de recourir à un métal étranger, et pour tous nos dosages le zinc avait complètement disparu en six heures environ.

Le papier sensibilisé.

On a d'abord employé le papier filtre ordinaire. Cribier a reconnu la supériorité du papier *Whatman*.

Ce dernier a plusieurs avantages : il est moins hygrométrique que le papier filtre ; en raison de sa plus grande résistance, il supporte mieux les manipulations ; sa plus grande rigidité permet de l'introduire plus facilement dans le tube de verre, et il se maintient mieux suivant un diamètre.

C'est qu'il est très important que les bandes occupent parfaitement un diamètre de ce tube, et qu'elles soient bien planes, de façon à le diviser en deux parties égales. Nous reviendrons d'ailleurs sur cette question.

Nous avons fait d'abord une échelle étalon avec du papier *Canson* à grain fin, puis avec du papier semblable à celui utilisé par Cribier, c'est-à-dire du *Whatman* impérial, grain fin, 90 livres, premier choix.

Les résultats ont été quelque peu différents avec ces deux papiers.

Nous avons continué l'échelle pour des quantités d'arsenic inférieures à milligr. 0001, avec du papier *Whatman lisse*. Ce papier nous a paru convenir particulièrement bien, parce que ses deux faces sont absolument identiques, contrairement au papier à grains.

Nous avons fait nos dosages avec ce papier lisse.

Imprégnation.

La pharmacopée américaine emploie le bromure mercurique. Cribier a eu d'aussi bons résultats avec le chlorure mercurique. Il n'a pas non plus trouvé d'avantage à utiliser une solution alcoolique de sublimé, plutôt qu'une solution aqueuse.

Pour préparer le papier, dissoudre à une douce chaleur 5 gr. de sublimé dans 100 cmc. d'eau distillée,

filtrer la solution sur un tampon de coton, et la recueillir dans une cuvette plate en verre ou en porcelaine. Y tremper alors les feuilles coupées en pièces de 10 à 15 cm. sur 15 à 18 cm. (dimension correspondant à la longueur des bandes).

Il faut laisser les rectangles de papier pendant 10 à 15 minutes dans la solution, s'assurer qu'elle sont uniformément humectées, et chasser les bulles d'air avec, par exemple, l'extrémité arrondie d'un fin agitateur. Il est bon de n'humecter qu'une seule pièce à la fois.

Lorsque la feuille est bien imprégnée, il faut la mettre sécher, à l'abri de la lumière et de la poussière : sur une baguette de verre, par exemple, ou suspendue par un coin à l'aide d'une épingle (la partie voisine du trou d'épingle ne sera pas utilisée).

Cribier a trouvé que l'absorption est environ de 1 milligr. 4 de chlorure mercurique par centimètre carré de papier.

Le papier séché est conservé dans les pages d'un livre.

Découpage.

Il faut, pour l'emploi, découper ces feuilles en bandes aussi régulières que possible ayant 5 mm. de largeur. Cribier recommande pour y arriver, d'utiliser des ciseaux, et une feuille de papier quadrillé.

A l'essai, ce procédé nous a donné quelques hachures, et nous avons préféré utiliser la méthode suivantes :

Nous marquons sur la feuille, à l'aide d'un déci-

mètre, de fines piqûres avec une épingle, tous les 5 mm. sur les deux bords opposés. (Une marque au crayon laisserait une trace colorée qu'il faudrait gommer : ce qui modifierait la surface du papier.)

Nous découpons les bandes avec un rasoir, appliqué contre une règle très propre (ne servant qu'à cet usage) ; la coupure est ainsi très franche.

Mode opératoire.

1° Introduire dans le tube le rouleau de papier filtre et la bande de papier sensibilisé.

2° Verser dans le flacon le liquide provenant de la minéralisation, puis 60 cmc. d'acide sulfurique au 1/5° (que l'on prépare en versant lentement 100 gr. d'acide sulfurique pur, dans 300 cmc. d'eau distillée, en laissant refroidir et en complétant à 500 cmc.).

3° Verser goutte à goutte une solution de permanganate de potasse à 1 % jusqu'à coloration rose ; décolorer par une trace d'eau oxygénée diluée à 1 volume (dilution au 1/10° de l'eau oxygénée officinale ou au 1/100° du perhydrol).

4° Ajouter 10 gr. de zinc et boucher rapidement.

5° Transporter l'appareil dans un cristalliseur plein d'eau, de façon à empêcher l'échauffement. Laisser dégager à l'obscurité pendant au moins six heures. Au bout de ce laps de temps, tout le zinc a été ordinairement attaqué. S'il en reste encore, attendre que le dégagement d'hydrogène soit complètement terminé.

6° Tremper la bande de papier sensible dans une solution d'iodure de potassium à 10/100° et laisser

une dizaine de minutes, jusqu'à ce que l'iodure rouge de mercure formé, se soit complètement dissipé.

7° Laver la bande à deux reprises avec de l'eau distillée. La sécher entre deux papiers filtres.

Echelle étalon obtenue.

Nous avons fait deux échelles d'étalons, l'une en papier Canson, l'autre en papier Whatman, pour nous rendre compte s'il y avait des différences.

Malheureusement les longueurs des taches ne sont pas égales sur les deux faces d'une même bande. Nous avons pensé à une erreur de technique de notre part. Ayant pris à ce sujet avis d'un toxicologue averti, il nous a dit que les deux taches étaient généralement inégales, quelque précaution que l'on prenne pour placer le papier dans le tube de verre de l'appareil.

Nous sommes surpris que les différents auteurs ayant utilisé la méthode de Cribier, et dont nous avons pu lire les thèses, ne signalent pas cette difficulté.

En réalité, cette inégalité ne nous a pas gêné dans notre travail, puisque nous avons trouvé des quantités d'arsenic inférieures à 0 milligr. 002, et que, dans cette partie de l'échelle cette inégalité ne se rencontre plus.

Il nous a cependant paru bon de signaler ce fait. Pensant que cette singularité provenait de ce que le papier ne se maintenait pas exactement suivant un diamètre du tube de verre pendant l'opération, nous avons essayé la modification suivante :

Nous avons pris un petit tube de verre mince de diamètre extérieur tel qu'il puisse juste rentrer dans

le tube de l'appareil de Cribier. Nous en avons découpé des petits cylindres de 2 cm. de haut, puis à l'aide d'une lime à ampoules, trempée dans l'essence de térébenthine, nous avons fait deux entailles placées sur un même diamètre. Il faut suivre ce travail à la loupe pour s'assurer que la lime partage bien la lumière du tube en deux parties égales.

Ce petit cylindre est enfoncé dans le tube de l'appareil, jusqu'à ce que sa partie inférieure vienne en contact avec le papier filtre. Les deux coins inférieurs du papier sensibilisé viendront se fixer dans les entailles, et celui-ci sera maintenu dans la bonne position.

Nous avons essayé cette modification sur du papier à lettres Vélin, plus souple que le papier Whatman, et qui, de ce fait, nous a semblé mieux convenir pour cet essai. En réalité, les différences des longueurs des taches sur les deux faces d'une même bande ont été moins grandes (exemples : 40 et 40 mm. ; 25 et 25 mm. ; 20 et 18 mm. ; 16 et 14 mm. ; 13 et 11 mm. ; 5 et 3 mm.) mais ne sont pas entièrement supprimées.

Nous avons alors essayé de ne faire agir le courant gazeux que sur une seule face du papier. Voici comment nous avons procédé :

Nous avons fait tailler des demi-cylindres de bois de 15 cm. de longueur, et de 5 mm. de diamètre. Il suffit de coller sur ce bois avec une colle faible à la gomme, le papier sensibilisé, en prenant bien soin de ne pas tacher de colle la face qui sera exposée au courant gazeux. On laisse sécher quelques minutes et on introduit le tout dans le tube de l'appareil.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Lorsque le dégagement d'hydrogène arsénié est terminé, il suffit de retirer le demi-cylindre de bois et de le laisser tremper dans de l'eau distillée.

Rapidement le papier sensibilisé se décolle et peut alors être mis dans la solution d'iodure de potassium.

Nous donnons plus loin les résultats obtenus. Nous n'avons pas eu besoin d'utiliser cette modification, étant donné les faibles quantités d'arsenic que nous avons décelées dans les laits, mais nous avons cru bien faire en signalant ce procédé qui, si le principe en paraît bon, pourrait être amélioré dans la suite.

Longueur des taches de l'échelle étalon

(Moyenne des deux faces)

Papier Canson		Papier Whatman	
As (en mg)	long (en mm)	As (en mg)	As (en mm)
0,3	110		
0,2	69		
0,1	50,	0,1	53
0,09	48,5	0,09	52,5
0,08	48,5	0,08	44
0,07	29,5	0,07	44
0,06	26,5	0,06	36
0,05	25,5	0,05	32
0,04	24,5	0,04	21,5
0,03	18,5	0,03	18
0,02	17,5		
0,01	12		
0,009	11,5		
0,008	11,5		

0,007	11,5
0,006	7

0,005	6
0,004	5
0,003	3
0,002	2,5
0,001	2
0,0008	1,5
0,0005	1
0,0003	0,5
0,0001	0

En somme, les moyennes des longueurs décroissent donc en même temps que les quantités d'arsenic, mais pas d'une façon régulière.

Voici maintenant ce que nous avons obtenu avec les demi-cylindres de bois.

<i>As</i>	<i>long.</i>	<i>As</i>	<i>long.</i>	<i>As</i>	<i>long.</i>
0,1	137	0,03	45	0,005	7
0,09	126	0,02	32	0,004	6
0,08	125	0,01	14	0,003	4
0,07	92	0,009	10	0,002	3
0,06	92	0,008	10	0,001	2
0,05	83	0,007	10	0,0001	0
0,04	58	0,006	7		

Cribier dit que pour avoir des résultats réguliers une seule chose importe : le diamètre intérieur du tube qui doit être sensiblement de 5 mm. De légères variations dans la capacité du flacon, le diamètre de l'ouverture latérale ou de l'extrémité effilée, n'ont absolument aucune importance.

Or, en compulsant quelques thèses (2, 8, 27, 34, 42), donnant des échelles étalons, obtenues avec des appareils semblables et du papier Whatman, nous avons constaté d'assez grosses différences.

Il nous a paru intéressant de les relever dans le tableau suivant :

As (en mm) 1	Longueur obtenues par (en m/m)					
	CRIBIER	LÉONARDON	THORAL	BARRAL	LINARD	DARNIAT
0,1	85	55	40	58	44	53
0,08	»	»	34	44	33	44
0,07	»	»	31	42	30	44
0,06	»	»	28	36	26	36
0,05	53	38	25	28	24	32
0,04	45	34	22	28	21	21,5
0,03	36	30	19	26	20	18
0,02	26	20	16	20	17	17,5
0,01	15	12	12	18	13	12
0,009	14	10	11	18	10,5	11,5
0,008	13	9,5	9,5	18	10,5	11,5
0,007	12	8	8,5	12	8	11,5
0,006	10,5	7	7,5	12	»	7
0,005	9	6,5	6	10	6	6
0,004	7,5	5	5	8	5	5
0,003	6	4	4	4	»	3
0,002	4,5	3	3	3	3	2,5
0,001	2,5	2	2	2	2	2
0,0005	1,5	1,5	1,5	»	1	1
0,0002	1	1	»	»	»	0,5

De la comparaison des colonnes de ce tableau, il ressort que chaque opérateur doit faire lui-même une échelle étalon à laquelle il comparera les résultats de ses essais.

De plus, on a l'impression que si cette méthode est extraordinairement sensible, il ne faut pas lui demander une grande précision. L'erreur relative peut être assez grande.

Cependant les différences relatives constatées entre les diverses échelles, vont s'atténuant à mesure que décroissent les quantités d'arsenic, si bien qu'il semble qu'on puisse vraiment se fier aux données de son échelle étalon, pour de très faibles quantités d'arsenic au-dessous de 0 milligr. 005, par exemple.

C'est pourquoi, étant donné les proportions d'arsenic que nous avons pu mettre en évidence dans le lait, nous avons utilisé la méthode de Cribier, pensant qu'elle fournissait, dans ces limites, un degré d'exactitude très suffisant pour le but que nous nous sommes proposé.

CHAPITRE VII

NOS RECHERCHES DANS LE LAIT

Nous avons recherché l'arsenic dans le lait de nourrices syphilitiques, traitées soit au novarsénobenzol, soit à l'acétylarsan.

Nous aurions pu, pour recueillir le lait, donner aux malades des flacons étiquetés, qu'elles auraient remplis chez elles au moment voulu. C'est ce qu'ont fait les américains Fordyce, Rosen, et Myers.

Ce moyen nous a paru peu sûr, car nous nous sommes rendu compte que les nourrices tiraient leur lait tout à fait irrégulièrement, et le mettait dans n'importe quel flacon.

Aussi avons-nous dû faire effectuer les prélèvements dans les services hospitaliers ou dans les consultations de la Maternité.

Cette obligation a rendu très difficile le recrutement de nos sujets pour les raisons suivantes :

Au moment de l'accouchement on suspend le traitement arsenical. On ne le reprend que lorsque la mère est rétablie, et avec une dose de 0-gr. 15 de novarsénobenzol.

La nourrice quitte alors la Maternité, pour rentrer chez elle. Elle revient aux consultations hebdomadaires, pour faire surveiller son enfant, et pour se faire faire ses injections d'arsenicaux.

Aussi, étant donné ces conditions, avons-nous procédé de la façon suivante :

Chez les nourrices venant aux consultations hebdomadaires, nous avons cherché si l'arsenic qu'elles avaient absorbé en quantité relativement grande (0 gr. 45 ou 0 gr. 60 de néo), sept jours auparavant, passait encore dans le lait.

Puis, étant donné qu'après injection de 914 dans les veines la teneur du sang en arsenic, baisse assez rapidement et que l'élimination par l'urine est maxima dès la deuxième heure, nous avons recherché si l'élimination par le lait n'aurait pas un rythme analogue.

Pour cela, après avoir vidé les canaux galactophores par une prise de lait, nous avons fait des prélèvements une demi-heure et une heure après la piqûre.

Sur les nourrices des services hospitaliers, les prélèvements ont été faits 12 heures, 24 heures, 48 heures, 3, 4, 5, 6, 7, jours après la piqûre.

Voici les résultats obtenus :

Sujet	N ^o	Date de l'injection	Nature du médicament	Dose injectée	Volume prélevé	Temps pré- apr. injection	As (en mgr.) dans prise essai
Mog.	1	4/12/30	Néo.	0,60	5 cc.	7 jours	néant
"	2	11/12/30	"	0,60	"	1/2 h.	néant
Zan.	6	5/12/30	"	0,45	"	7 jours	néant
"	7	12/12/30	"	0,60	"	1/2 h.	néant
"	8	12/12/30	"	0,60	"	1 heure	néant
Thev.	9	5/12/30	"	0,75	"	7 jours	néant
"	10	12/12/30	"	0,75	"	1/2 h.	néant
"	11	12/12/30	"	0,75	"	1 heure	néant
Per.	12	11/12/30	"	0,15	"	7 jours	néant
"	13	18/12/30	"	0,30	"	1/2 h.	néant
"	14	18/12/30	"	0,30	"	1 heure	néant
Mog.	15	11/12/30	"	0,60	"	7 jours	néant
"	16	18/12/30	"	0,75	"	1/2 h.	néant
"	17	18/12/30	"	0,75	"	1 heure	néant
Zan.	18	12/12/30	"	0,60	"	7 jours	néant
"	19	19/12/30	"	0,75	"	1/2 h.	néant
"	20	19/12/30	"	0,75	"	1 heure	néant
Bon.	22	19/12/30	"	0,15	"	1/2 h.	néant
"	23	19/12/30	"	0,15	"	1 heure	néant
Sent.	25	9/12/30	"	0,15	"	1/2 h.	néant
"	26	9/12/30	"	0,15	"	1 heure	néant
"	27	9/12/30	"	0,15	"	2 »	néant
"	28	9/12/30	"	0,15	"	3 »	néant
"	29	9/12/30	"	0,15	"	5 »	néant
"	33	9/12/30	"	0,15	"	7 jours	néant

Sujet	N°	Date de l'injection	Nature du médicament	Dose injectée	Volume prélevé	Temps après injection	A _s en mgr. dans prise essai
Sen.	34	16/12/30	Néo.	0,30	10 cc.	3 heures	néant
"	35	"	"	0,30	10 cc.	5 "	"
"	30	9/12/30	"	0,15	5 cc.	12 "	"
"	31	"	"	0,15	"	24 "	"
"	32	"	"	0,15	"	48 "	trace
Sen.	36	16/12/30	"	0,30	10 cc.	12 "	néant
"	37	"	"	0,30	"	24 "	"
"	38	"	"	0,30	"	4 jours	"
Vou.	40	8/9/31	"	0,15	"	12 heures	"
"	41	"	"	0,15	"	24 "	0,0003
"	42	"	"	0,15	"	48 "	0,001
"	43	"	"	0,15	"	3 jours	néant
"	44	"	"	0,15	"	4 "	"
"	45	"	"	0,15	"	5 "	"
"	46	"	"	0,15	"	6 "	"
Bes.	47	11/9/31	"	0,15	"	12 heures	"
"	48	"	"	0,15	"	24 "	"
"	49	"	"	0,15	"	48 "	0,0008
"	50	"	"	0,15	"	3 jours	néant
"	51	"	"	0,15	"	4 "	"
"	52	"	"	0,15	"	5 "	"
Vou.	53	15/9/31	"	0,30	"	12 heures	"
"	54	"	"	0,30	"	24 "	"
"	55	"	"	0,30	"	48 "	0,0003

Dum.	56	17/9/31	acétyl arsan	0,20 s/cutané	10 cc.	24 heures	néant
"	57	"	"	"	"	48 "	0,0003
"	58	"	"	"	"	3 jours	néant
"	59	"	"	"	"	4 "	"
"	60	"	"	"	"	5 "	"
"	61	"	"	"	"	6 "	"
"	62	"	"	"	"	7 "	"
"	63	"	"	"	"	8 "	"
Gros.	73	17/9/31	acétyl arsan	0,20 s/cutané	10 cc.	24 heures	0,0003
"	74	"	"	"	5 cc.	48 "	0,0003
"	75	"	"	"	10 cc.	3 jours	0,0003
"	76	"	"	"	"	4 "	trace
"	77	"	"	"	"	5 "	néant
"	78	"	"	"	"	6 "	"
"	79	"	"	"	"	7 "	"
"	80	"	"	"	"	8 "	"
Pia.	64	24/9/31	Néo	0,15	10 cc.	12 heures	"
"	65	"	"	"	"	24 "	"
"	66	"	"	"	"	48 "	0,0008
Ber.	67 A	24/9/31	Néo	0,15	10 cc.	av. piqure	néant
"	67	"	"	"	"	12 heures	0,0003
"	68	"	"	"	"	24 "	0,0003
"	69	"	"	"	"	48 "	0,0008
Las.	81	17/9/31	acétyl arsane	0,20 scutane	10 cc.	24 heures	néant
"	82	"	"	"	"	48 "	"
"	83	"	"	"	"	3 jours	0,001
"	84	"	"	"	"	4 "	néant
"	85	"	"	"	"	5 "	"
"	86	"	"	"	"	6 "	"

Sujet	N°	Date de l'injection	Nature du médicament	Dose prélevée	Volume injectée	Temps prél. pr. injection	As (en mgr.) dans prise essai
But.	90	24/9/31	Néo	0,15	10 cc.	12 heures	néant
"	91	"	"	"	"	24 "	"
"	92	"	"	"	"	48 "	0,0005
"	"	"	"	"	"	2 j. 1/2	néant
"	94	"	"	"	"	3 jours	"
Per.	102	24/9/31	Néo	0,15	10 cc.	av. piqûre	"
"	103	"	"	"	"	12 heures	"
"	104	"	"	"	"	24 "	"
"	105	"	"	"	"	48 "	"
"	106	"	"	"	"	"	"
"	107	"	"	"	"	2 j. 1/2	0,001
Rey.	108	6/10/31	Néo	0,15	"	3 jours	0,001
"	109	"	"	"	10 cc.	av. piqûre	néant
"	110	"	"	"	"	12 heures	"
"	111	"	"	"	"	24 "	0,0003
"	112	"	"	"	"	48 "	0,001
Ber.	114	9/10/31	Néo	0,15	"	3 jours	0,0008
"	115	"	"	"	10 cc.	12 heures	néant
"	116	"	"	"	"	24 "	"
"	117	"	"	"	"	1 j. 1/2	"
"	118	"	"	"	"	2 jours	"
"	119	"	"	"	"	2 j. 1/2	0,002
"	120	"	"	"	"	3 jours	0,0003
"	121	"	"	"	"	4 "	néant
"	122	"	"	"	"	5 "	"
Ron.	123	13/11/31	Néo	0,15	10 cc.	12 heures	néant
"	124	"	"	"	"	24 "	trace
"	125	"	"	"	"	36 "	néant
"	126	"	"	"	"	48 "	"

	41
	42
	49
	55
	57
	73
	74
	75
	66
	67
	68
	69
	83
	92
	106
	107
	110
	111
	112
	118
	119

CHAPITRE VIII

DISCUSSION DES RÉSULTATS

Il ressort de l'examen des tableaux précédents que chez des nourrices suivant un traitement au novarsénobenzol, ou à l'acétylarsan, à doses normales, l'arsenic s'élimine par le lait.

Les nombreux résultats négatifs montrent :

1° que, malgré l'extrême sensibilité de la méthode employée, nous n'avons pas pu mettre en évidence la présence d'arsenic dans le lait humain normal ;

2° que, même chez les femmes ayant reçu plusieurs injections à doses croissantes, jusqu'à 0 gr. 60 ou 0 gr. 75 de novarsénobenzol, nous n'avons pu déceler, sept jours après l'injection, d'arsenic dans 10 cmc. de lait ;

3° que celui-ci ne commence à être éliminé que 24 heures et plus généralement 48 heures après la piqure, et cette élimination cesse le 3° ou 4° jour.

Autrement dit, il semble que l'arsenic ne doit guère passer dans le lait pendant plus de 48 heures.

Cette élimination paraît d'ailleurs irrégulière, et variable suivant les nourrices.

En quelle quantité l'arsenic passe-t-il ? Les propor-

tions les plus fortes que nous avons trouvées oscillent autour de 0 milligr. 0008 à 0 milligr. 001 pour 10 cmc de lait, ce qui est extrêmement faible.

Le but que nous nous sommes proposé en entreprenant ce travail, est de déterminer quelle répercussion pourrait avoir sur le nourrisson un traitement de la mère par les arsenicaux.

Pour répondre à cette question, nous supposerons le cas d'un enfant de 6 mois par exemple.

Ce nourrisson absorbe environ 750 cmc. de lait maternel en 24 heures. Ce lait, au moment de l'élimination de l'arsenic, pourra en contenir, d'après les résultats que nous avons obtenus, 0 milligr. 001 pour 10 cmc., soit 0 milligr. 075 pour les 750 cmc., ce qui correspond sensiblement à 0 milligr. 1 d'anhydride arsénieux.

Si l'on voulait traiter directement ce nourrisson, on lui donnerait une goutte de liqueur de Fowler par 24 heures, ce qui correspond à 0 milligr. 3 d'anhydride arsénieux.

Etant donné que, toujours d'après nos résultats, l'enfant absorberait par le lait cette faible quantité d'arsenic durant 24 ou 48 heures chaque semaine (si la mère est soumise à une injection hebdomadaire), il semble bien qu'il serait illusoire de compter sur le traitement indirect du nourrisson par le lait maternel.

Si nous nous reportons aux conclusions de Fordyce, Rosen et Myers, nous voyons qu'elles sont différentes (16) :

A) D'abord pour le rythme de l'élimination de l'arsenic, ces auteurs concluent :

« La présence d'arsenic dans le lait maternel, est plus constante que dans le sang ou l'urine, et on le trouve en quantités appréciables longtemps après son administration. »

Il ne nous semble pas du tout que l'examen des tableaux qu'il nous ont donnés, autorise à formuler semblable conclusion.

Ils présentent en effet, sur 13 malades examinées, un cas seulement où on a retrouvé de l'arsenic dans le lait quatre mois après injection de salvarsan.

Ce cas paraît d'ailleurs exceptionnel. Cette nourrice, au foie malade, présente de l'arsenic dans le sang et dans l'urine quatre mois après l'injection arsenicale. Ceci paraît contraire aux conclusions des auteurs qui se sont occupés de la question, et qui pensent que l'arsenic disparaît en quelques heures du sang, et en quelques jours de l'urine (32).

D'autre part, il est assez surprenant que le lait de cette femme contienne 2 milligr. 25 d'arsenic (pour 100 gr. de matières sèches), 4 mois plus 2 jours après l'injection ; seulement une trace, 4 mois plus 3 jours après ; et 0 milligr. 434, 4 mois plus 4 jours après.

Si l'on excepte ce cas particulier, sur les 12 sujets restants, nous en voyons 6 chez lesquels on ne retrouve plus d'arsenic : 3, 4, 5, 6 ou 7 jours après l'injection.

Cette élimination est donc irrégulière, et cesse après un temps essentiellement variable.

B) Les quantités d'arsenic trouvées par les Américains sont bien supérieures à celles que nous avons mises en évidence. Elles sont, quoique encore très fai-

bles, environ 10 fois plus fortes. Elles oscillent, en effet, autour de 1 milligr. par litre de lait.

On comprend que, dans ces conditions, Fordyce, Rosen et Myers aient pu conclure que la quantité d'arsenic absorbée par le nourrisson puisse être suffisante pour que le traitement indirect ait quelque valeur thérapeutique.

Les résultats de nos recherches ne nous autorisent pas, bien au contraire, à partager leur opinion.

Tout au plus peut-on dire que, puisque l'élimination de l'arsenic est variable suivant les nourrices, il peut s'en trouver chez qui le passage de ce métalloïde dans le lait soit assez important pour que puisse en résulter une action bienfaisante chez le nourrisson.

Cette dose reste, certainement dans tous les cas, suffisamment faible pour qu'elle ne puisse devenir nuisible à l'enfant.

CONCLUSIONS

I. — Durant un traitement au novarsénobenzol ou à l'acétylarsan à doses normales, l'arsenic passe dans le lait mais en quantités toujours très faibles.

II. — La durée de cette élimination est variable. Dans les cas que nous avons étudiés, elle paraît ne pas excéder 48 heures.

III. — Cette quantité d'arsenic est suffisamment faible pour qu'elle ne puisse pas avoir de répercussions notables sur le nourrisson.

IV. — La dose d'arsenic éliminée est variable suivant les nourrices. Il peut paraître illusoire de compter sur la valeur thérapeutique de ce traitement indirect.

Ainsi donc, le fait qu'une femme syphilitique nourrit son enfant ne doit pas faire abandonner le traitement arsenical de la mère ; et le fait que l'on traite la mère ne doit aucunement faire négliger le traitement direct du nourrisson.

Le Président de la Thèse,

A. LEULIER.

Vu :

Le Doyen,

Jean LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 18 mars 1932.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

A. LIRONDELLE.



BIBLIOGRAPHIE

- (1) ABELIN. — Nouvelle méthode pour caractériser le salvarsan. (*J. P. C.*, 1911, page 116.)
- (2) BARRAL. — *Précis d'analyse chimique quantitative*. Baillière, édit., 1927.
- (3) BARTHE. — Caractérisation et dosage de l'arsenic dans les molécules organiques. (*J. P. C.*, 1915, p. 245.)
- (4) BÉRAT. — Sur un procédé de dosage des produits arsenicaux adapté à leur étude dans l'organisme. (*J. P. C.*, 1929, p. 49.)
- (5) BERTRAND. — Recherche de très petites quantités d'arsenic. (*Bull. Société Chimique de Paris*, 1902, p. 85.)
- (6) BOULEY. — Rapport sur les travaux de Labourdette. (*Bull. de l'Académie de Médecine*, t. XXIV, 1858-1859, p. 746-771 et 779-810.)
- (7) BROUARDEL et POUCHET. — *Annales d'Hygiène publique*, 1901, 3^e série.
- (8) CRIBIER. — Sur la recherche de l'arsenic dissé-

miné dans les médicaments chimiques.
(Thèse, Paris, 1921.)

- (9) DÉCHAVANNE. — Du passage des substances médicamenteuses et toxiques dans le lait.
(Thèse, Lyon, 1909.)
- (10) DENIGÈS. — *Précis de Chimie analytique*. Maloine, édit., 1930.
- (11) DOLAN (Th.-M.). — The effects of some drugs in lactation on nurse or nursling. (*The Practitioner*, t. XXVII, 1881, p. 122.)
- (12) DREYFUSS. — Contribution à l'étude de quelques acides phényl-arsiniques bromés. (Thèse, Lyon, 1929.)
- (13) EWALD. — Ueber den Uebergang von arsenik in die Frauenmilch. (*Berliner Klinisch Wochens*, n° 35, 28 août 1882, p. 544.
Résumé dans *Revue des Sciences Médicales*, t. XXV, 1885, p. 102.)
- (14) FLEURY. — Dosage de l'arsenic. (*J. P. C.*, 1920, p. 390.)
- (15) FONZES-DIACON. — *Traité de Toxicologie*. Maloine, édit., 1930.
- (16) FORDYCE, ROSEN, MYERS. — Quantitative studies in syphilis from a Clinical and biological point of view.
Part I : *The American Journal of the Medical Sciences* (Philadelphie, 1922, p. 498-513.)
Part X : Arsenic in human milk after

- intraveinuous injection of salvarsan. (*American Journal of Syphilis*, Saint-Louis, 1924, p. 65-73.)
- (17) *Formulaire des médicaments nouveaux*. Baillière, édit., 1930.
- (18) FOURNEAU. — De l'anhydride arsénieux à l'arséno. (*Biolo. Méd.*, septembre 1924. Conférence à la Faculté de Pharmacie de Paris, *Bull. Société Chim.*, 1925.)
- (19) GAUTIER. — Nouvelle méthode de recherche et de dosage des traces les plus faibles d'arsenic. (*C. R. Acad. Sciences*, 1903, p. 137-158.)
- (20) GUTZEIT. — Action de l'hydrogène arsénié sur l'azotate d'argent. (*Pharm. Zul.*, Bruns-lau, 1879, p. 263.)
- (21) HUGOUNENQ et FLORENCE. — *Principes de pharmacodynamie*. Masson, édit., 1928.
- (22) KIRBY. — Appareil pour rechercher l'arsenic par la méthode de Gutzeit. (*Pharm. Journal*, 1901.)
- (23) KOLDA. — Du passage des substances médicamenteuses dans le lait. (*Revue Le Lait*, t. VI, 1926, p. 12, 88, 180, 269.)
- (24) KOHN-ABREST. — Méthode générale de recherche et de dosage de l'arsenic. (*C. R. Acad. Sciences*, 1920.)
- (25) LEBEAU et COURTOIS. — *Traité de Pharmacie Chimique*. Masson, édit., 1929.
- (26) LEMATTE, BOINOT et KAHANE. — Dosage des mi-

néraux contenus dans les principaux organes, utilisés en opothérapie. (*J. P. C.*, 1927, p. 325.)

- (27) LÉONARDON. — Dosage de l'arsenic dans les eaux minérales. (*B. S. B.*, avril 1924, et *Thèse Pharm.*, Paris, 1924.)
- (28) LÉSURE et DUNEZ. — Dosage du soufre dans le sang et les produits organiques. (*Bulletin Soc. Chimie Biologique*, 1928, p. 879.)
- (29) LEULIER. — *Précis de Pharmacie Chimique*. Maloine, édit., 1929.
- (30) LEULIER et DREYFFUS. — Sur le dosage de l'arsenic dans quelques acides phénylarséniques. (*J. P. C.*, 1929, p. 446.)
- (31) LEULIER et FOUILLOUSE. — Dosage de l'arsenic et du soufre dans le 914 et le 209. (*J. P. C.*, 1925, p. 206.)
- (32) LEULIER, GATÉ et LINARD. — Recherches concernant l'élimination de l'arsenic dans le sang et les urines chez les malades soumis aux injections intraveineuses de novarsénobenzol. (*C. R. Société de Biologie*, 21 juillet 1930, p. 14.)
- (33) LEWALD. — *Gior. Medical Italia*, Lombardia. Résumé dans *Revue des Sciences Médicales*, t. VI, 1875, p. 547.)
- (34) LINARD. — Recherches sur l'élimination de l'arsenic. *Thèse Pharm.*, Lyon, 1930.
- (35) MAYENÇON et BERGERET. — Recherches quanti-

tatives dans les substances organiques et inorganiques. *C. R.*, 1874, p. 118.

- (36) MOREL. — *Cours de Chimie organique*. Baillière, édit., 1922.
- (37) PORCHER. — La sécrétion lactée dans *Traité de Physiologie normale et pathologique*, t. XI, p. 293. Masson, édit., 1927.
- (38) REVOL. — Contribution à l'étude biochimique des glandes surrénales de quelques mammifères. *Thèse Sciences*, Lyon, 1931.
- (39) ROCHE (Henriques et Roche). — La teneur en fer du lait peut-elle augmenter sous l'influence d'injection ou d'ingestion de sels de fer? *Bull. Soc. Chimie Biol.* 7 mai 1929, p. 679.
- (40) ROUX. — Passage au fœtus des arsénicaux. *Thèse Pharm.*, Lyon, 1926.
- (41) SANGER et BLACK. — Dosage de l'arsenic par la méthode de Gutzeit. *Moniteur Scientifique*, 1909, p. 112.
- (42) SEMPÉ DE JOLLIN. — Contribution à l'étude du dosage du phosphore dans quelques médicaments minéraux et organiques. *Thèse Pharm.*, Lyon, 1930.
- (43) THORAL. — Fixation et élimination de l'acétylarsan. *Thèse Pharm.*, Lyon, 1925.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	9
INTRODUCTION	11
CHAPITRE PREMIER. — L'élimination des médicaments par le lait	13
CHAPITRE II. — Les recherches antérieures sur l'élimination de l'arsenic dans le lait.....	21
CHAPITRE III. — Travaux de Fordyce, Rosen et Myers	29
CHAPITRE IV. — Procédés de destruction des matières organiques	45
CHAPITRE V. — Méthodes de dosage de l'arsenic	55
CHAPITRE VI. — Technique personnelle :	
A) Minéralisation	67
B) Dosage de l'arsenic	71
CHAPITRE VII. — Nos recherches dans le lait...	91
CHAPITRE VIII. — Discussion des résultats....	97
CONCLUSIONS	101
BIBLIOGRAPHIE	103

